

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-508893

(43) 公表日 平成9年(1997)9月9日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 207/06		9159-4C	C 0 7 D 207/06
A 6 1 K 31/40		9454-4C	A 6 1 K 31/40
31/445	A C J	9454-4C	31/445 A C J
C 0 7 D 207/08		9159-4C	C 0 7 D 207/08
211/14		9284-4C	211/14
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 68 頁)			

(21) 出願番号 特願平7-516008
(86) (22) 出願日 平成6年(1994)12月9日
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)6月7日
(86) 国際出願番号 P C T / F R 9 4 / 0 1 4 3 9
(87) 国際公開番号 W O 9 5 / 1 5 9 4 8
(87) 国際公開日 平成7年(1995)6月15日
(31) 優先権主張番号 9 3 / 1 4 8 1 4
(32) 優先日 1993年12月9日
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 アンステイテユ・ドウ・ルシエルシユ・ジ
ユベナル
フランス国、エフ-94265・プレスネ・セ
デツクス、ボワット・ポスタル・100、リ
ユ・ドウ・ラ・ロージュ、3-9、セルビ
ス・ブルベ
(72) 発明者 カルベ、アラン・ピエール
フランス国 エフ-94240・ライーレーロ
ーズ、リュ・ドウ・ガティン、3、レジド
ンス・ロンサール
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シグマ受容体のリガンドである 新規2-アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体、その製造方法及び治療薬としてのその使用

(57) 【要約】

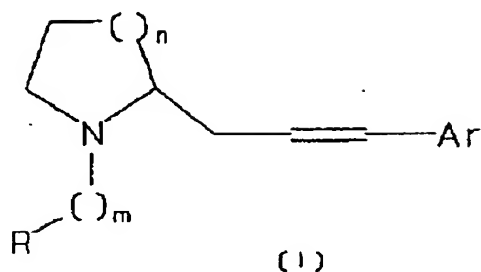
σ 受容体のリガンドである式 (I) :



(式中、Arは場合によりモノ～トリ置換されたアリー
ル又はヘテロアリールであり、mは1又は2の値であ
り、nは1～3の値であり、Rはフェニル、又は炭素原
子数3～7のシクロアルキルである) の新規2-アリー
ルアルケニルアザシクロアルカン誘導体、その異性体及
び酸付加塩。抗精神病薬及び胃腸病に有用な医薬。

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

1. σ 受容体のリガンドである式 (I)



(式 中 、 A r は 場 合 に よ り モ ノ ～ ト リ 置 換 さ れ た ア リ ー ル 又 は ヘ テ ロ ア リ ー ル で
あ り 、 m は 1 又 は 2 の 値 で あ り 、 n は 1 ～ 3 の 値 で あ り 、 R は 場 合 に よ り 置 換 さ
れ た フ ェ ニ ル 、 又 は 炭 素 原 子 数 3 ～ 7 の シ ク ロ ア ル キ ル で あ る) の 新 規 2 - ア リ
ー ル ア ル ケ ニ ル ア ザ シ ク ロ ア ル カ ン 誘 導 体 、 そ の 異 性 体 、 1 原 子 が そ の 放 射 性 同
位 体 の 1 種 で 置 換 さ れ た そ の 誘 導 体 、 及 び 医 薬 的 に 許 容 可 能 な 酸 を 付 加 し た 塩 。

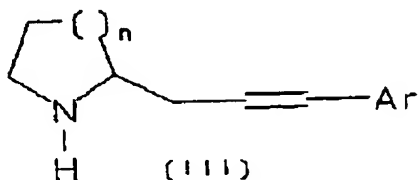
2. A r が 場 合 に よ り 置 換 さ れ た フ ェ ニ ル 基 を 表 す こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 に
記 載 の 化 合 物 。

3. n が 1 又 は 2 で あ る こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 又 は 2 に 記 載 の 化 合 物 。

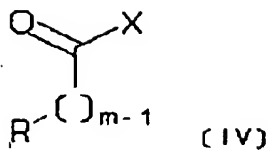
4. R が フ ェ ニ ル 、 シ ク ロ プ ロ ピ ル 又 は シ ク ロ ブ チ ル で あ る こ と を 特 徴 と す る 請
求 項 1 か ら 3 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 化 合 物 。

5. 請 求 項 1 に 記 載 の 2 - ア リ ー ル ア ル ケ ニ ル ア ザ シ ク ロ ア ル カ ン (I) の 製 造
方 法 で あ っ て 、

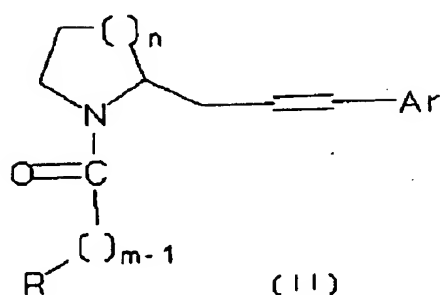
ー 中 間 体 ア ザ シ ク ロ ア ル カ ン (I I I) :



[式 中 、 n 及 び A r は (I) に 定 義 し た 通 り で あ る] を 反 応 体 (I V) :



〔式中、 m 及び R は (I) に定義した通りであり、 X は $-OH$ 又は塩素もしくはハロゲンである〕でアシル化し、中間体カルボキサミド誘導体 (II)



を得る段階と、

一次いで、好ましくはアルミニウムから誘導される金属又は有機金属水素化物でカルボキサミド(II)を還元する段階を含むことを特徴とする前記方法。

6. 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の 2-アリールアルケニルアザシクロ
アルカン誘導体 (I) を含有することを特徴とする医薬。

7. 請求項1から4のいずれか一項に記載の2-アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体(1)を含有することを特徴とする神経障害の予防又は治療用医薬。

8. 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の 2-アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体 (I) を含有することを特徴とする胃腸疾患の予防又は治療用医薬。

【 発 明 の 詳 細 な 説 明 】

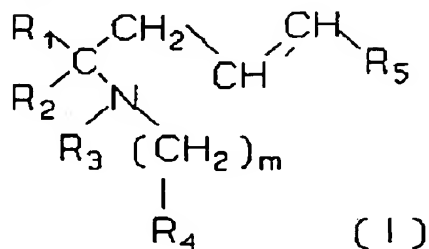
シグマ受容体のリガンドである新規 2-アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体、その製造方法及び治療薬としてのその使用

発 明 の 分 野

本発明はシグマ (σ) 受容体の *in vitro* リガンドであり、胃腸疾患の治療及び神経障害及び／又は精神病状態の治療に潜在的に有用な 2-アリールアルケニルアザシクロアルカンから誘導される新規化合物に関する。

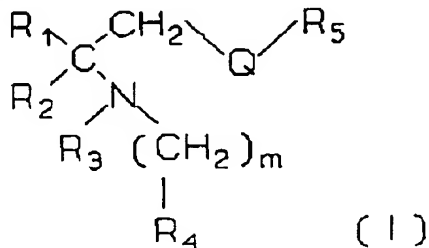
発 明 の 技 術 的 背 景

ヨーロッパ特許第 3 6 2 , 0 0 1 号は、 σ 受容体に対して特異的親和性をもち、精神病及び胃腸疾患の治療に有用な式：



(式 中 、 R_1 及び R_2 はフェニルであり、 R_3 はアルキルであり、 R_4 は水素又は低分子量アルキルであり、 R_5 はシクロアルキルであり、 m は 1 又は 2 である) の α , α - ジ置換 N - シクロアルキルアルキルアミンを記載している。

ヨーロッパ特許出願第 4 4 5 , 0 1 3 号は、 σ 受容体に対して特異的親和性をもち、精神病及び胃腸疾患の治療に有用な式：



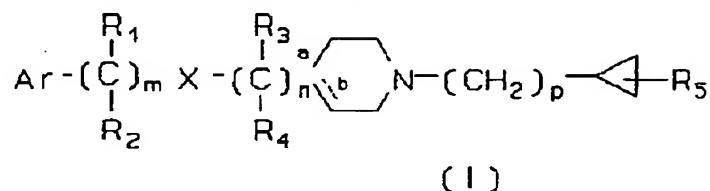
[式 中 、 R_1 はフリルもしくはチエニル基又は、 Q が 1 , 2 - シクロプロパンジイルであるという条件でフェニル基であり、 R_2 は低分子量アルキルであり、 R_3 は水素又は低分子量アルキルであり、 m は 1 又は 2 の値であり、 R_4 はシクロアルキル - CH (CH_2) であり、ここで n は 2 ~ 5 であり、 R_5 はフェニル又は

チエニルであり、Q は 1, 2 - エチレンジイル又は 1, 2 - シクロプロパンジイルである] の N - シクロアルキルアルキルアミンを記載している

る。

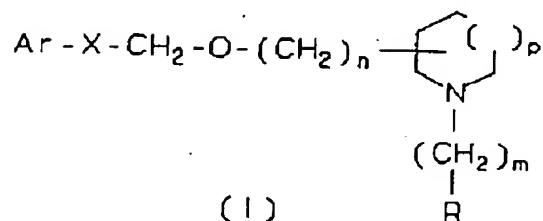
これらの 2 件の文献に開示されているアミンは本発明の化合物と同一型の受容体に対する親和性をもつが、その構造は異なり、アミン構造はシクロアルカン配列中に窒素原子を含まない。

国際特許出願公開第 W O 9 1 / 0 3 2 4 3 号は、 σ 受容体に対して特異的拮抗活性をもち、精神病及び運動異常症の治療に有用な式：



(式中、好ましくは X は C = O、C H O H 又は O であり、及び / 又は m は 0 であり、及び / 又は n 及び p は 1 であり、及び / 又は R₁ ~ R₅ は H であり、及び / 又は A r は場合によりハロゲン、O C H₃、N H₂、N O₂ 又は別のフェニル基で置換されたフェニルであり、a 及び b は単結合を表すか又はいずれか一方が二重結合を表す) の 1 - シクロアルキルピペリジンを記載している。

国際特許出願公開第 W O 9 3 / 0 9 0 9 4 号は抗精神病剤である式：



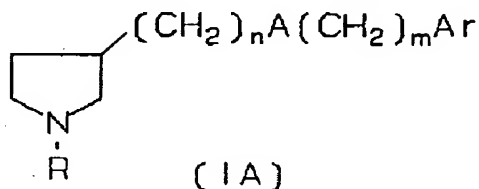
(式中、好適化合物において n 及び p は 1 であり、及び / 又は m は 1 ~ 3 であり、及び / 又は R はフェニルであり、及び / 又は X はトランス - C H = C H - であり、及び / 又は A r はフェニル、p - F - フェニル又は p - C F₃ - フェニルであり、及び / 又は側鎖はピペリジン環の 4 位に位置する) のアルキルピペリジン

又はピロリジンから誘導されるエーテルを記載している。

国際特許出願公開第 W O 9 1 / 0 3 2 4 3 号及び W O 9 3 / 0 9 0 9 4 号の化合物は特に、含酸素官能基 (C = O 、 C H O H) 又は酸素原子 - O - がその中間鎖に存在する点が本発明の化合物と明らかに相違する。更に特筆すべき点として、この鎖はピペリジン環の 4 (パラ) 位に位置するか又は好ましくはこの位置で炭素原子と結合すると述べら

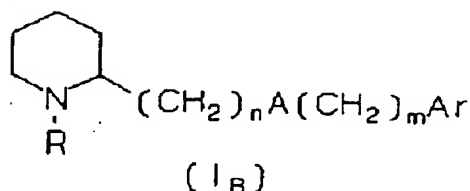
れており、いずれにせよ酸素原子に隣接する 2 位の炭素原子には位置しない。これらの出願は胃腸疾患の治療に化合物を利用することは記載していない。

国際特許出願公開第 W O 9 2 / 2 2 5 2 7 号は式：



(式中、特に R は C₁-、アルキル C₂-、シクロアルキルであり、p は 0 ~ 2 であり、n は 0 ~ 6 であり、A は - C H = C H - であり、A r はアリールである) のカルシウムチャンネルアンタゴニスト化合物を記載している。

国際特許出願公開第 W O 9 3 / 1 5 0 5 2 号は式：



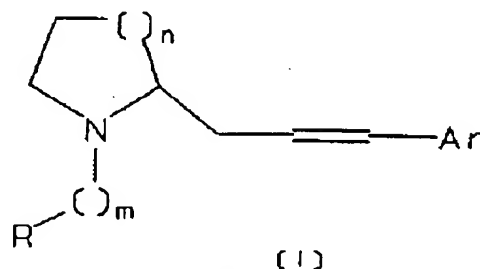
[式中、A r は場合により置換されたアリール又はヘテロ

アリールであり、好適化合物において m は 0 ~ 3 の値であり、R は C₁-、アルキル (フェニル) 、であり、ここで p は 0 もしくは 1 であり、又は R は C₁-、アルケニル (フェニル) 、であり、ここで p は 1 であり、A は酸素又は - C H = C H - であり、- (C H₂)_p . A (C H₂)_p - 鎖長は 2 ~ 6 原子である] のカルシウムチャンネルアンタゴニスト化合物を記載している。

後者 2 件の出願はカルシウムチャンネルアンタゴニスト化合物を目的とし、その用途が本発明の化合物とは異なる。更に、R、A、Ar、n 及び m の定義から予想されるものに反して、これらの文献に記載されている化合物のうちで本発明の目的である 2 - アルケニルアザシクロアルカン (I) の新規性を妨げるものは皆無である。

発明の概要

本発明は式 (I) :



(式中、Ar は場合によりモノ～トリ置換されたアリール又はヘテロアリールであり、m は 1 又は 2 の値であり、R は場合により置換されたフェニル、又は炭素原子数 3 ～ 7 のシクロアルキルであり、n は 1 ～ 3 の値である) の新規 2 - アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体、その異性体、1 個の原子がその放射性同位体の 1 種で置換されたその誘導体、及び医薬的に許容可能な酸を付加した塩に関する。

本発明の化合物は σ 受容体に対して特に有利な *in vitro* 親和性を示し、このことは神経障害及び／又は精神病状態の予防又は治療に有用であることを意味し、*in vivo* では特に胃腸疾患の治療に有用であることを表す薬理活性を示す。

本発明の好適化合物は、Ar が場合により置換されたフェニル基であり、n が 1 又は 2 の値であり、R がシクロプロピル、シクロブチル又はフェニル基である化合物である。

本発明は更にアザシクロアルカン (I) の製造方法及び、医薬的に許容可能な賦形剤、希釈剤又は溶剤と化合物 (I) を併有する医薬組成物に関する。

発明の詳細な説明

本発明の化合物 (I) に関して、アリールとはフェニル、インデニル、ナフチルなどの不飽和単環式又は二環式炭素含有基を意味し、インダニル又はテトラヒプロナフチルなどのように部分的に飽和していてもよい。場合によりモノ～トリ置換されたフェニル基が好適である。この場合、置換基は多重置換の場合には同一でも異なってもよく、ハロゲン、ニトロ基、低分子量アルキル基、低分子量ハロアルキル基、低分子量アルコキシ基及び低分子量ハロアルキル基から構成される群から選択され、ここで「低分子量」とは炭素原子数 1 ～ 4 の炭素鎖を意味する。非置換基又は、ハロゲン原子及び／又は低分子量アルコキシ基、例えば好ましくはメトキシ基によりモノもしくはジ置換されたフェニル基が特に好ましい。

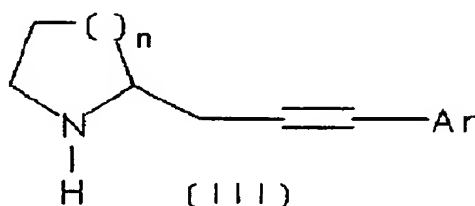
ヘテロアリールとは酸素、窒素及び硫黄から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む不飽和単環式又は二環式基を意味する。窒素及び／又は硫黄を含む複素環、特にピリジニル又はチエニル基が好適である。

異性体は、アリールアルケニル配列の π 結合により生じる幾何異性体と、アザシクロアルカン環の 2 位の炭素原子の不斉により生じる光学異性体及びその混合物、特にラセ

ミ混合物との両者を含む。

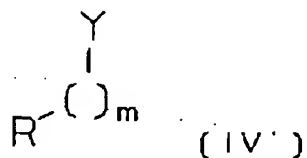
化合物 (I) の付加塩に関して、医薬的に許容可能な酸とは、通常薬量で非毒性であることが立証されている無機又は有機酸を意味する。その非限定的な例としては酢酸、ベンゼンスルホン酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、臭化水素酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、リン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸及び塩酸が挙げられ、塩酸が好適である。医薬的に許容可能な塩については J . P h a r m . S c i . , 1 9 7 7 , V o l . 6 6 , p . 1 - 1 9 に記載されている。

別の態様によると、本発明はアザシクロアルカン (III) :



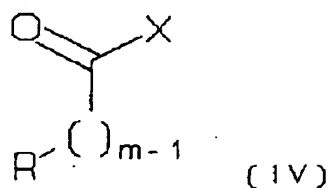
〔式中、 n 及び Ar は (I) に定義した通りである〕から合成経路 1 に従って化合物 (I) を製造する方法に関し、該方法は

— 中間体 (III) をハロゲン化アルキル (IV') :



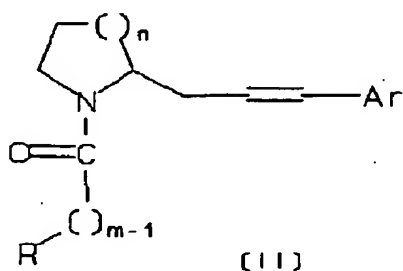
〔式中、 m 及び R は (I) に定義した通りであり、 Y はハロゲン、好ましくは塩素又は臭素である〕でアルキル化するか、又は

— 好適手順として、中間体 (III) を反応体 (IV) :



〔式中、 m 及び R は (I) に定義した通りであり、 X は $-OH$ 又は塩素もしくは臭素などのハロゲンである〕でアシル化し、中間体カルボキサミド誘導体 (II)

:



を得、ホウ素又は好ましくはアルミニウムから誘導される

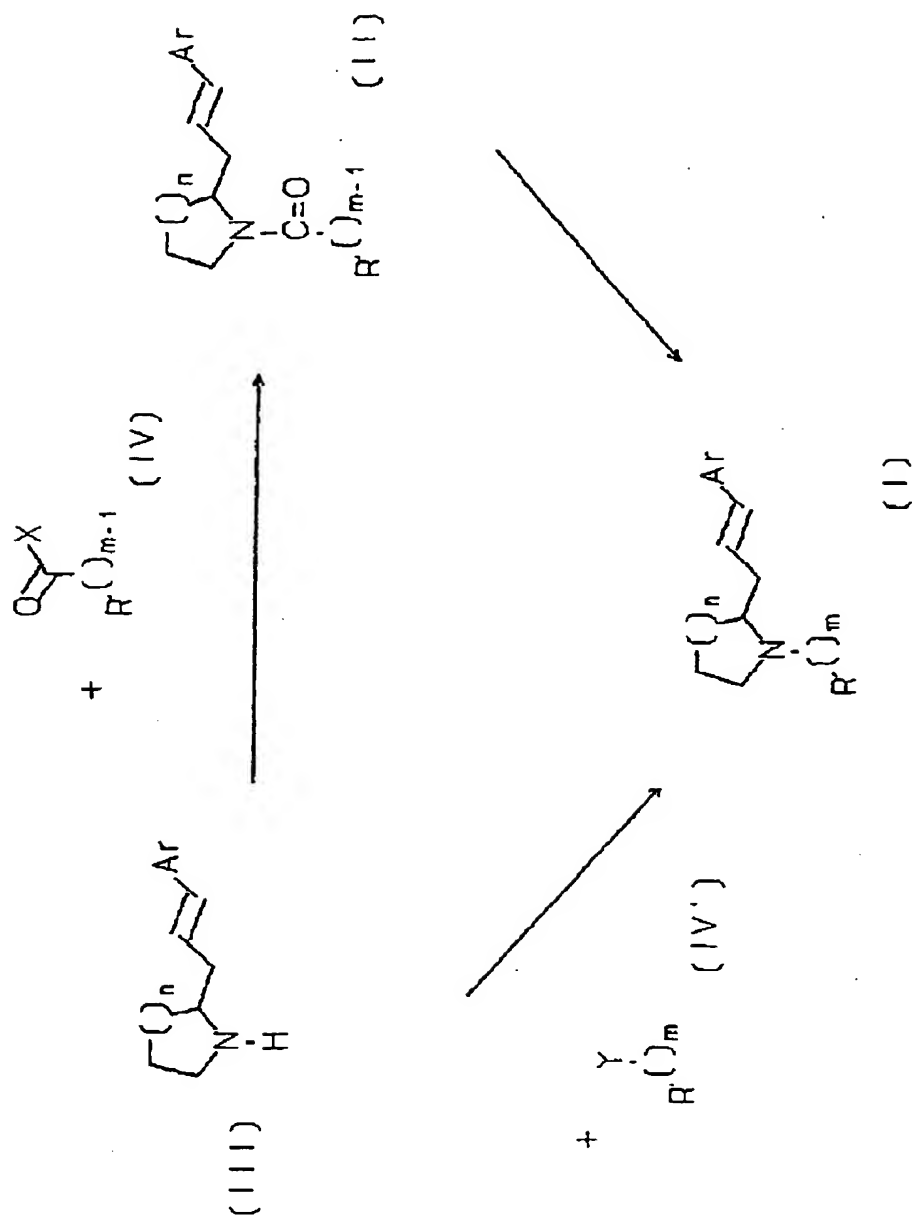
金属水素化物又は有機金属水素化物で還元することからなる。

より特定的には、ハロゲン化物 (IV') 、好ましくは塩化アルキル又は臭化アルキルで中間体 (III) をアルキル化する方法は、トルエン又はアセトニトリルなどの不活性溶剤中で実施される。場合により、炭酸ナトリウムなどの無機塩基

性物質又はトリエチルアミンなどの有機塩基性物質を反応混合物に添加し、反応を助長する。使用する中間体 (III) 1 モルにつきハロゲン化アルキル 0.5 ~ 1.5 モルを使用することができ、反応は選択溶剤 2 ~ 3 l 中で実施される。反応体に依存して 20 ~ 110 °C の温度条件で 1 ~ 24 時間の反応時間後に満足な結果が得られる。

好適製造方法は、第 1 段階で中間体 (III) からカルボキサミド (II) を得た後に、金属水素化物又は有機金属水素化物で還元する方法であり、反応体 (IV) において X が塩素又は臭素などのハロゲンであるとき、トルエン又は好ましくはジクロロメタン中で実施される反応は、1 モルの (III) を含む溶液にトリエチルアミンなどの有機アミン 1.0 ~ 1.5 モルを加えた後、アミンに等モル量の反応体 (IV) を加えることにより実施される。その後、溶液を

反応体の種類に応じて 0 ~ 30 °C の温度に 3 ~ 48 時間維持する。



合成経路 I

反応体 (IV) において X が -OH であるとき、適切な方法は場合により混合酸である酸無水物を *in situ* 調製した後、この無水物で (III) をアシル化することにより実施される。好ましくはテトラヒドロフラン (THF) などのエーテル-オキシド類の非極性無水溶剤で反応させるのが好ましい。第 1 段階で酸 (IV) 1 モルにつき 1.0 ~ 1.5 モルの第 3 アミン (例えば N-メチルモルホリン)、次いで 0.9 ~ 1.2 モルのクロロギ酸イソブチルを加えることにより -40 ~ 0 °C の温度で混合無水物を調製する。次に中間体 (III) 1 モルを加え、0 ~ 60 °C の温度で反応を 1 ~ 48 時間進行させる。一般に 10 ~ 25 °C の温

度で 10 ~ 20 時間後に満足な結果が得られる。

別法として脱水剤を使用する方法もある。これらの方法は特に March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 第 3 版, New York: Wiley-Interscience, 1985, p. 372 に記載されており、ジシクロヘキシルカルボジイミド又は N-N'-カルボニルジイミダゾールを使用する方法が特に適切である。

第 2 段階はカルボキサミド (II) の還元であり、ホウ素

又はアルミニウムから誘導される金属水素化物又は有機金属水素化物を使用する。このような水素化物としては錯体形態のボラン (BH_3)、好ましくはアルミニウムから誘導される水素化物を使用することができ、例えば AlH_3 又は $Di\text{ba}l[(CH_3)_2CH-CH_2]_2AlH$ などの単純水素化物や、アルミニウムとナトリウムやリチウムなどのアルカリ金属の混合水素化物が挙げられ、水素化リチウムアルミニウム ($LiAlH_4$ 、又は LAH) と水素化アルミニウム AlH_3 が好適還元剤である。

反応はジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン及びテトラヒドロフラン (THF) などのエーテル-オキシド類の溶剤中で実施され、特に水素化アルミニウムで還元する場合にはテトラヒドロフランが特に好適であり、カルボキサミド (II) を還元するにはこの方法を実施するのが好ましい。このために、水素化物は例えば Gaylord, N. J. 編, *Reduction with complex metal hydrides*, Interscience, 1956, p. 6-8 及び p. 51-53 に記載されているようにハロゲン化アルミニウムと金属水素化物から *in situ* 調製される。

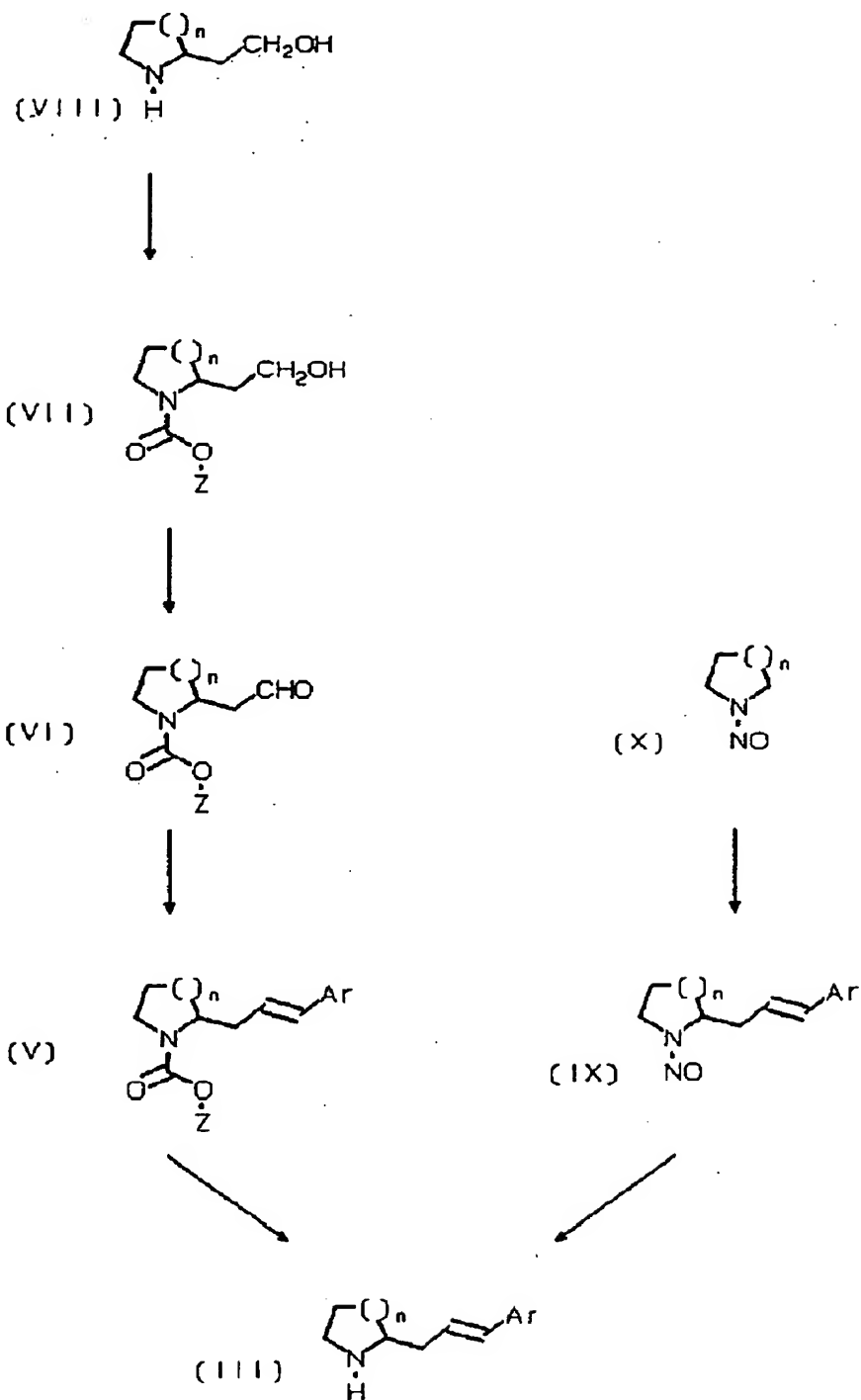
好適条件下では、THF 中でカルボキサミド (II) 1 モルを還元するにはまず 1 : 3 の理論比で $AlCl_3$ 0.75 ~ 2 モルを LAH 2.2 ~ 6 モルと反応させることにより水素化アルミニウムを *in situ* 生成し、次いで -10 ~ +30 °C の温度で (II) を加えて還元する。反応混合物を前記温度に 1 ~ 24 時間維持した後、得られた錯体を分解し、当業者に慣用の適切な方法により本発明の

化合物 (I) を単離する。これらの還元では、10 ~ 20℃の温度で2 ~ 6時間反応後に一般に満足な結果が得られる。

化合物 (I) の上記製造方法は、合成経路 2 に示すように 2 - (2 - ヒドロキシエチル) アザシクロアルカン (VIII) 又は N - ニトロソアザシクロアルカン (X) から文献記載の方法又はその応用方法により調製した必須中間体アザシクロアルカン (III) を利用する。

市販品であるか又は従来技術の方法により調製した 2 - (2 - ヒドロキシエチル) アザシクロアルカン (VIII) からアザシクロアルカン (III) を製造する方法は、Z がアルキル、アリール又はポリアルキルアリールである中間カルバメート (VII) を第 1 段階で調製し、N - t - ブチルオキシカルボニル (N - B o c) 保護基では Z は t - ブチ

ル基が好ましい。これらの調製を実施するには、例えば Geiger, R. と Koening, W., In Gron, E. と Meienhofer, J., The peptides, New - York: Academic Press, 1980, vol. 3, p. 3 - 136 などに広く記載されてされている条件を利用する。好適反応体はジ - t - ブチルジカルボネートであり、0 ~ 30℃の温度でジクロロメタン溶液中で化合物 (VIII) に対して僅かに過剰量を反応させる。

合成経路 2

次にカルバメート (VII) を制御下に酸化する。このために使用する反応体は、例えば March, J., Advanced Organic Chemistry, 第 3 版, p. 1057 - 1060 に記載されている反応体から選択する

ことができる。好適反応体はクロクロム酸ピリジニウムであり、エーテル性溶媒、ニトロベンゼン、ピリジン又はジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素中で使用し、このうちではハロゲン化炭化水素が好ましい。一般に、中間体アルデヒド (VI) を得るためには、酸化すべき化合物 (VII) 1 モルにつき 1.5 ~ 4 モルのクロクロム酸ピリジニウムを 0 ~ 40 °C の温度で 8 ~ 30 時間使用する。

この化合物を次に式 $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{P}\equiv(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Hal}$ [式中、Ar は (I) に定義した通りであり、Hal は塩素、臭素又はヨウ素などのハロゲンを表す] のハロゲン化トリフェニルホスホニウムと Wittig 反応させる。反応体の種々の使用法は、例えば *Organic Reactions, vol. 14, p. 270* に記載されている。このような方法は塩基性反応体を使用し、2 相不均質溶媒中で実施され得る。ともかく、使用方法では

3 個までの炭素原子を含むアルコール中で *in situ* 形成されるナトリウムアルコキシドの存在下に反応を実施する。エタノールが好適であり、ほぼ理論量のトリフェニルホスホニウム誘導体とアルカリ物質を使用し、10 ~ 50 °C の温度で反応を実施し、中間体 N-カルバミル-2-アリアルアルケニルアザシクロアルカン (V) を得、例えばトリフルオロ酢酸により N 脱保護反応を行い、Z 及び E 異性体の混合物として必須中間体アザシクロアルカン (III) を得る。これらの異性体を慣用技術、特にシリカカラムクロマトグラフィーと塩酸塩の選択的結晶化により分離する。Z 又は E 異性体の同定はプロトン NMR により実施し、実際に $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$ において H_a と H_b の間の結合定数は、分子が Z である場合には典型的には 10 Hz であり、分子が E である場合には約 17 Hz である (*Silverstein R. M. ら, Spectrometric identification of organic compounds, 第 4 版, New York: Wiley, 1981, p. 235*)。

化合物 (III) の別の製造方法は、危険であるか又は潜在的に発癌性であると報告されている反応体及び中間体を

使用するので、特に多量に取り扱う場合には慎重に実施すべきである。この方法は、市販品であるか又はアザシクロアルカンのニトロ化反応により調製した N - ニトロソアザシクロアルカン (X) をアルキル化剤 $Ar - CH = CH - CH_2 - Hal$ (式中、ハロゲンは塩素又は臭素である) でアルキル化し、中間体 N - ニトロソ - 2 - アリールアルケニルアザシクロアルカン (IX) を得、N 脱ニトロソ化反応を経て必須中間体 (III) を得る。本発明の実験説明の範囲内では、この方法は Seebach, D. と Ender s, D., Chem. Ber., 1975, vol. 108, p. 1293 - 1320 に記載の手順に従って少量で実施される。

光学活性化合物 (III) を調製するためには、

- アミン官能基を保護した D 系又は L 系に属する α アミノ酸誘導体とラセミ化合物 (III) を縮合し、脱保護後、得られた生成物をクロマトグラフィーによりそのジアステレオマーに分離し、次いでエドマン分解によりアミン (III) の 2 種のエナンチオマーを得るか、又は
- 光学活性酸、例えば N - アセチルフェニルアラニンのエナンチオマーの溶液中にラセミ化合物 (III) を溶かし、

2 種のジアステレオマー塩を形成した後、溶解度の差により適当な溶剤中で一方の塩を選択的に結晶させる。

以下、実施例により本発明を非限定的に説明する。生成物の純度状態、物理化学的特徴及び構造同一性は次のように測定及び報告する。

- 生成物は適当な方法、特にカラムクロマトグラフィーにより精製し、このためにはシリカカラム (Merck 製品 Kieselgel H 60、粒度 230 ~ 400 メッシュ) で所謂クロマトフラッシュ法を使用するのが好ましい。得られた生成物の純度状態はシリカ薄層クロマトグラフィー (TLC) 法 (Merck 既製プレート) により測定し、実測 Rf 値と使用した溶離溶剤を実施例に示す。

- 生成物の物理化学的特徴は以下のデータにより表す。

a) 毛管法により測定した融点の未補正值。

b) K B r ディスクによる化合物の赤外 (I R) スペクトル分析。最高強度の吸収帯を波長値 (cm^{-1}) により報告する。

c) 長さ 1 0 c m のセルからなる P o l a r t r o n i c 装置で約 2 0 ° C の温度で測定した旋光能。

— 生成物の構造同一性は下記に従って測定する。

a) 生成物をジュウテロクロホルムに可溶化し、9 0 又は 4 0 0 M H z で測定したプロトン核磁気共鳴 (N M R) 。シグナル外観と、内部基準として使用したテトラメチルシランに対する p p m で表したその化学シフトを報告する。酸化ジュウテリウムの添加後に所謂交換可能なプロトンも示す。

b) 元素百分率分析。許容基準に合致する結果については報告せず、定量元素の表示通りに実施したことを示す。

c) 光学純度の評価基準として、キラル α A G P (α 糖タンパク質) カラム上の高圧液体クロマトグラフィーと 2 2 0 n m における U V 検出。

化学実験の部

調製例 1 : E - 2 - シンナミルピロリジン (式 III ; $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $n = 1$)

— 段階 a) — 窒素雰囲気下で湿気から保護した 1 リットル容反応器に、分子篩で脱水した T H F 6 0 0 m l とジイプロピルアミン 2 5 . 3 g (3 5 . 0 m l ; 0 . 2 5 m o l) を導入する。ドライアイス / アセトン混合物で溶液を - 7 0 ° C まで冷却し、- 6 0 / - 5 0 ° C に維持しながら n - ブチルリチウムの 2 . 5 M (0 . 2 5 m o l) ヘキサン溶液

1 0 0 m l を加える。

混合物を - 7 0 ° C で 1 5 分間攪拌下に維持した後、同一温度で無水 T H F 2 5 m l 中の N - ニトロソピロリジン (式 X ; $n = 1$) 2 5 . 0 g (0 . 2 5 m o l) の溶液を 5 分間かけて加える。オレンジ色の溶液を 1 0 分間攪拌した後、- 7 0 ° C で無水 T H F 5 0 m l 中の臭化シンナミル 4 9 . 3 g (0 . 2 5 m o l) を 1 5 分間かけて加える。

反応混合物を - 7 0 ° C に 2 時間維持し、次いで - 2 0 / - 2 5 ° C で 1 6 時間攪

拌下に維持した後、純酢酸 15.0 ml を導入し、黄色がかった不溶分を形成する。懸濁液を飽和 NaCl 溶液 600 ml 及びジクロロメタン 600 ml 中で攪拌下に沈殿させる。水相を分離し、ジクロロメタン 200 ml で抽出する。有機相をあわせて飽和 NaCl 溶液 200 ml で抽出した後、Na₂SO₄ で脱水する。

水浴上で溶剤を減圧蒸発後、残留茶色油状物 (60.0 g) をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。ジクロロメタンで溶離すると、黄色がかった粘性油状物として精製 E-2-シンナミル-N-ニトロソピロリジン (式 IX; Ar = C₆H₅, n = 1) が得られる。収量 24.9 g、収率 46%。

- TLC: R_f = 0.75 - 0.85 (50 : 50 v/v ヘキサン / 酢酸エチル)。

- NMR: 1.80 - 2.40 (m, 4H), 2.40 - 3.20 (m, 2H), 3.30 - 3.90 (m, 2H), 4.25 - 4.70 (m, 1H), 6.00 - 6.60 (m, 2H), 7.10 - 7.50 (m, 5H)。

- 段階 b) 湿気から保護した反応器に、上記段階 a) で得た N-ニトロソ誘導体 24.0 g (0.111 mol) を無水ジエチルエーテル 1200 ml に溶かした溶液を導入する。温度を 25 ± 5℃ に維持しながら攪拌下に塩化水素ガスをバブリングして約 1 時間 30 分間溶液を飽和する。溶液を 15 ~ 20℃ で攪拌下に 16 時間放置した後、窒素バブリングにより過剰の酸を除去する。

エーテル相を水 3 × 800 ml で抽出する。酸性水相をあわせ、水酸化ナトリウム溶液を pH 12 まで加えることにより 10℃ 未満の温度でアルカリ性にする。混合物をエーテル 3 × 750 ml で抽出し、エーテル相をあわせ、飽和 NaCl 水溶液 3 × 400 ml で抽出して洗浄した後、Na₂SO₄ で脱水する。エーテルの蒸発後、粗生成物 (1

3.6 g) をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。

ジクロロメタン、次いでジクロロメタン / 10% アンモニア性メタノール 92 : 8 v/v 混合物で溶離すると、薄黄色粘性油状物として精製物が得られる。収

量 9 . 0 g 、 収 率 4 3 % 。

- T L C : 0 . 3 5 - 0 . 4 5 (9 2 : 8 v / v ジ ク ロ ロ メ タ ン / 1 0 % ア ン
モ ニ ア 性 メ タ ノ ー ル) 。

- N M R : 1 . 2 0 - 2 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 3 5 (t , 2 H) , 2
. 7 0 - 3 . 2 0 (m , 3 H) , 3 . 3 (s , 1 H 交 換 D₂O) , 6 . 0 0
- 6 . 6 0 (m , 2 H) , 7 . 0 0 - 7 . 5 0 (m , 5 H) 。

- 段 階 c) (-) - E - 2 - シ ン ナ ミ ル ビ ロ リ ジ ン

上 記 段 階 a) で 得 ら れ た (±) - E - 2 - シ ン ナ ミ ル ビ ロ リ ジ ン 1 3 . 5 g (0 . 0 7 2 m m o l) と N - ア セ チ ル - L - フ ェ ニ ル ア ラ ニ ン 7 . 4 6 g (0 . 0 3 6 m m o l) を 沸 騰 ア セ ト ン 2 5 0 m l に 溶 か す 。 珪 藻 土 で 濾 過 後 、 2 0 ± 3 ° C で 1 6 時 間 冷 却 し て 沈 殿 し た 不 溶 分 を 濾 過 し 、 そ の 後 、 同 様 に 2 回 再 結 晶 さ せ る 。

ア ル カ リ 溶 媒 で 処 理 し 、 エ ー テ ル 抽 出 と そ れ に 続 く 蒸 発

後 、 薄 黄 色 油 状 物 と し て (-) - E - 2 - シ ン ナ ミ ル ビ ロ リ ジ ン が 得 ら れ る 。 収
量 2 . 5 g 。 [α]_D = - 1 2 . 8 ° (c = 1 , ジ ク ロ ロ メ タ ン) 。

- 段 階 d) (+) - E - 2 - シ ン ナ ミ ル ビ ロ リ ジ ン

上 記 段 階 c) の 最 初 の 濾 過 時 に 得 ら れ た 濾 液 を ア ル カ リ 溶 媒 で 処 理 し 、 (+)
エ ナ ン チ オ マ ー 濃 度 の 高 い 塩 基 9 . 5 g を 得 る 。 N - ア セ チ ル - D - フ ェ ニ ル ア
ラ ニ ン を 使 用 し た 以 外 は 上 記 段 階 と 同 様 に ア セ ト ン 中 で ジ ア ス テ レ オ マ ー 塩 を 調
製 す る 。 (+) - E - 2 - シ ン ナ ミ ル ビ ロ リ ジ ン 2 . 6 g が 得 ら れ る 。 [α]_D
= + 1 3 . 6 ° (c = 1 , ジ ク ロ ロ メ タ ン) 。

調 製 例 2

中 間 体 (VI)

1) N - t - ブ チ ル オ キ シ カ ル ボ ニ ル - 2 - (2 - ア セ ト ア ル デ ヒ ド) ピ ペ リ ジ ン
(式 VI ; n = 2)

- 段 階 1 : 湿 気 か ら 保 護 し た 2 リ ッ ト ル 容 反 応 器 に 、 分 子 篩 で 脱 水 し た ジ ク ロ
ロ メ タ ン 6 0 0 m l 中 の 2 - (2 - ヒ ド ロ キ シ エ チ ル) ピ ペ リ ジ ン (式 VIII ; n
= 2) 4 0 . 0 g (0 . 3 0 9 m o l) を 導 入 す る 。 得 ら れ た 薄 黄 色 溶 液 に ジ ー

t - ブチルジカーボネート 80.0 g (0.37

0 mol) を迅速に加える。混合物を 20 ~ 25 °C で 1 時間攪拌した後、20 °C で 16 時間放置する。

溶剤を水浴上で減圧留去する。残留黄色油状物をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。ジクロロメタン/メタノール 95 : 5 v / v 混合物で溶離すると、N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン (式 VII ; Z = t - ブチル , n = 2) が得られる。収量 66.7 g、収率 94 %。

- TLC : R f = 0.70 - 0.80 (90 : 10 v / v 酢酸エチル / ヘキサン)。

- NMR : 1.20 - 2.20 (m , 18 H) , 2.50 - 3.00 (m , 1 H) , 3.20 - 3.80 (m , 2 H) , 3.80 - 4.50 (m , 2 H)。

- 段階 2 : 湿気から保護した 3 リットル容反応器で上記段階 a) で得られた N 保護アルコール 66.0 g (0.287 mol) を無水ジクロロメタン 2.4 リットルに溶かす。クロロクロム酸ピリジニウム 125.0 g (0.58 mol) を溶液に加える。オレンジ色の懸濁液は迅速に黒変し、これを 20 ± 3 °C で攪拌下に 16 時間維持する。

その後、有機相をデカントし、1 N NaOH 溶液 1 リッ

トルで抽出する。珪藻土を充填したブフナー漏斗で乳化混合物を濾過する。濾液をデカントし、水相を廃棄する。有機相を Na₂SO₄ で脱水した後、溶剤を留去する。黒色がかった残渣 (35.0 g) をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。酢酸エチルで溶離すると、N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - (2 - アセトアルデヒド) ピペリジン (式 VI ; Z = t - ブチル , n = 2) が得られる。収量 16.2 g、収率 25 %。

- TLC : R f = 0.50 - 0.60 (50 : 50 v / v ジクロロメタン / ジエチルエーテル)。

- N M R : 1 . 2 0 - 2 . 0 0 (m , 1 5 H) , 2 . 3 5 - 3 . 0 0 (m , 3 H) , 3 . 8 0 - 4 . 2 0 (m , 1 H) , 4 . 7 0 - 5 . 0 0 (m , 1 H) , 9 . 7 0 - 9 . 8 0 (m , 1 H) .

2) N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - (2 - アセトアルデヒド) ピロリジン (式 VI ; n = 1)

- 段階 1 : N - B o c - 2 - ピロリジンメタノール

2 - ピロリジンエタノールから上記 1) 段階 1 に記載したように標記化合物を調製する (収率 1 0 0 %) .

- T L C : R f = 0 . 7 0 - 0 . 8 5 (9 5 : 1 5 v /

v 酢酸エチル / ヘキサン) .

- 段階 2 : N - B o c - 2 - ピロリジンメタノール

上記 1) の段階 2 に記載した手順に従って上記 2) の段階 1 で得られた N 保護アルコールから標記化合物を調製する (収率 6 8 %) .

- T L C : R f = 0 . 8 5 - 0 . 9 5 (8 0 : 2 0 v / v 酢酸エチル / ヘキサン) .

- 段階 3 : N - B o c - 2 - (2 - メトキシエチル) ピロリジン

湿気から保護した反応器に無水エタノール 8 9 5 m l 、次いで攪拌下に酸洗い済みナトリウム 1 1 . 8 g (0 . 5 1 0 m o l) を導入する。2 0 ~ 2 5 ℃ で溶解後、(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド 1 7 4 . 7 g を加える。白色懸濁液を 2 0 ~ 2 5 ℃ で 3 0 分間攪拌した後、前段階 2 で得られたアルデヒド 7 1 g (0 . 3 5 6 m o l) を無水エタノール 1 9 9 m l に溶解してなる溶液を導入する。反応混合物を 2 時間 3 0 分間沸騰状態に維持した後、冷却し、水浴上で減圧蒸発させる。オレンジ色の残渣をペントンにとった後、濾過する。濾液を濃縮し、ヘキサン / 酢酸エチル 8 5 : 1 5 v / v 混合物を溶離剤と

してシリカクロマトグラフィーにかける。収量 6 0 g 、収率 7 4 % .

- T L C : R f = 0 . 7 5 - 0 . 9 0 (7 0 : 3 0 v / v ヘキサン / 酢酸エチル) .

一段階 4: 反応器にテトラヒドロフラン 1 リットルと前段階で得たビニルエーテル 1 0 2 g を導入した後、1 0 % (w / v) 塩酸 1 5 0 m l を導入する。茶色溶液を 4 0 °C で 3 0 分間攪拌下に維持した後、冷却する。エーテル 1 リットルを加え、有機相をデカントして飽和 N a C l 溶液で洗浄した後、蒸発させる。ヘキサン / 酢酸エチル 7 5 : 2 . 5 v / v 混合物を溶離剤として茶色残渣をシリカクロマトフラッシュ法により精製する。収量 7 1 . 9 g 、収率 7 5 % 。

調製例 2 A: Z 及び E - 2 - シンナミルピペリジン (式 III ; A r = C ₆ H ₅ , n = 2)

一段階 a) 湿気から保護した反応器に無水エタノール 1 8 0 m l 、次いで攪拌下に酸洗い済みナトリウム 1 . 6 3 g (0 . 0 7 1 m o l) を導入する。2 0 ~ 2 5 °C で溶解後、ベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド 2 7 . 3 g (0 . 0 7 1 m o l) を加える。黄色がかった懸濁液を 2 0 ~ 2 5 °C で 3 0 分間攪拌下に維持した後、先に得られ

たアセトアルデヒド (式 VI : n = 2) 1 6 . 0 g (0 . 0 7 0 m o l) を無水エタノール 3 5 m l に溶解してなる溶液を約 2 分間かけて導入する。得られた白色溶液を 2 0 ~ 2 5 °C に 3 0 分間維持し、不溶分をブフナー漏斗で濾過し、廃棄する。濾液を水浴上で減圧蒸発させる。油状残渣を n - ペンタン 5 0 0 m l で固化させ、この新しい不溶分を濾過し、除去する。濾液を濃縮する。粗 N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - シンナミルピペリジン (式 V ; Z = t - ブチル , A r = C ₆ H ₅ , n = 2) 1 9 . 0 g (収率 = 9 0 %) が得られ、これを次段階でそのまま使用する。

一段階 b) 湿気から保護した反応器で、前段階で得られた化合物 (V) 1 9 . 0 g (0 . 0 6 3 m o l) を無水ジクロロメタン 4 0 0 m l に溶かす。溶液を氷浴で冷却し、5 °C 未満の温度で 1 0 分間攪拌しながら純トリフルオロ酢酸 1 9 0 m l を加える。溶液をこの温度に 3 0 分間維持した後、水浴上で減圧濃縮する。残渣をエーテル 6 0 0 m l に溶かし、1 N N a O H 溶液 2 0 0 m l で抽出する。エーテル相を水洗後、N a ₂ S O ₄ で脱水する。

エーテルを蒸発させ、薄茶色油状物として粗生成物 (1 2 . 0 g) を得、これ

を無水ジクロロメタン 120 ml に

溶かす。この溶液に 5 N エーテル性塩酸 25 ml を加えた後、溶剤を留去する。残渣を沸騰イソプロパノール 150 ml に溶かす。攪拌下に冷却して沈殿する不溶分をブフナー漏斗で濾過した後、無水エタノール中で再結晶させる。残留溶剤の減圧除去後に E-2-シンナミルピペリジン塩酸塩 (式 III; $A_r = C_8H_8$, $n = 2$) が得られる。収量 4.6 g、収率 30.7%。mp 225℃。

- TLC: $R_f = 0.30 - 0.40$ (90:10 v/v ジクロロメタン/10% アンモニア性メタノール)。

- 元素分析 ($C_{14}H_{18}ClN$): % C, H, Cl, N 合致。

塩酸塩 4.0 g (16.8 mmol) をアルカリ溶媒で処理し、エーテル抽出とそれに続く蒸発後に薄黄色粘性油状物として E-2-シンナミルピペリジン 3.3 g が得られる。

- NMR: 1.00 - 1.90 (m, 6H), 1.95 (s, 1H 交換 D₂O), 2.10 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.80 (m, 2H), 2.90 - 3.20 (m, 1H), 6.00 - 6.60 (m, 2H), 7.10 - 7.45 (m, 5H)。

先に得られたイソプロパノール含有濾液を蒸留により濃縮する。残渣 (9.0 g) をアルカリ溶媒中でエーテルにより処理及び抽出する。エーテルを除去し、油状残渣 (6.4 g) をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。ジクロロメタン/10% アンモニア性メタノール 95:5 v/v 混合物で溶離すると、高粘性の油状物として純粋な Z-2-シンナミルピペリジン (式 III-Z; $A_r = C_8H_8$, $n = 2$) が得られ、この油状物は常温でゆっくりと固化する。収量 3.0 g、収率 23.7%。

- TLC: $R_f = 0.40 - 0.50$ (90:10 v/v ジクロロメタン/10% アンモニア性メタノール)。

- NMR: 1.00 - 1.90 (m, 6H), 2.20 (s, 1H 交換 D₂O), 2.30 - 2.80 (m, 4H), 2.90 - 3.20 (m, 1H)

5 . 5 0 - 5 . 8 5 (m , 1 H) , 6 . 4 0 - 6 . 6 0 (m , 1 H) ,
7 . 1 0 - 7 . 4 0 (m , 5 H) .

- 段階 c) (-) - E - 2 - シンナミルピペリジン

最後の再結晶を水性溶媒中で実施する以外は調製例 1 の段階 c) と同様の手順に従い、前段階で得た (±) - E - 2 - シンナミルピペリジンから (-) - E - 2 - シンナミ

ルピペリジン (収率 3 3 %) を油状物として得る。

[α]_D = - 8 . 1 ° (c = 2 , ジクロロメタン) .

- 段階 d) (+) - E - 2 - シンナミルピペリジン

最後の再結晶を水性溶媒中で実施する以外は調製例 1 の段階 d) に記載した方法に従い、塩基に戻した後に (+) - E - 2 - シンナミルピペリジン (収率 3 0 %) が得られる。

[α]_D = + 8 . 1 ° (c = 2 , ジクロロメタン) .

調製例 2 B : Z 及び E - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピペリジン (式 III

; A r = p - フルオロフェニル , n = 2)

- 段階 a) 調製例 2 A 、段階 a) の手順に従い、p - フルオロベンジルトリフェニルホスホニウムクロリドから N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピペリジンを黄色油状物として得る (収率 9 6 %) .

- 段階 b) 調製例 2 A 、段階 b) の手順に従ってトリフルオロ酢酸による脱保護を行う。オレンジがかった黄色い油状物として得られる粗生成物は Z 及び E 異性体の混合物であり、シリカカラムクロマトフラッシュ法により分離す

る。9 5 : 5 v / v → 9 0 / 1 0 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性メタノール混合物で溶離すると、種々のフラクションが順次得られる。低極性フラクションをジクロロメタンにとり、5 N エーテル性塩酸を加えた後、溶剤を蒸発させ、残渣をイソプロパノールに溶かし、エーテルを加えて攪拌下に固化させる。Z - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピペリジン塩酸塩の白色沈殿が得られる。
。 m p 1 3 5 ° C .

アルカリ溶媒で処理し、エーテルで抽出し、蒸発させると、Z - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピペリジンが黄色油状物として得られる (収率 13 %)。

- T L C : $R_f = 0.70 - 0.85$ (80 : 20 v / v ジクロロメタン / 10 % アンモニア性メタノール)。

高極性フラクションを同様に処理すると、E - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピペリジンの塩酸塩が白色沈殿として得られる。m p 193 °C (イソプロパノール)。

塩基に戻すと、E - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピペリジンが得られる (収率 25 %)。

- T L C : $R_f = 0.60 - 0.75$ (80 : 20 v / v ジクロロメタン / 10 % アンモニア性メタノール)。

調製例 2 C : E - 2 - (p - クロロシンナミル) ピペリジン (式 III ; Ar = p - クロロフェニル, n = 2)

- 段階 a) 調製例 2 A、段階 a) の手順に従い、p - クロロベンジルトリフェニルホスホニウムクロリドから N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - (p - クロロシンナミル) ピペリジンを黄色油状物として得る (収率 94 %)。

- 段階 b) 調製例 2 A、段階 b) の手順に従い、トリフルオロ酢酸による脱保護を行う。黄色油状物として得られる生成物は Z 及び E 異性体の混合物である。シリカクロマトフラッシュ法によりジクロロメタン / 10 % アンモニア性メタノール 90 : 10 v / v 混合物で溶離すると、E - 2 - (p - クロロシンナミル) ピペリジンが薄黄色として得られる (収率 24 %)。

調製例 2 D : E - 2 - (m - クロロシンナミル) ピペリジン (式 III ; Ar = p - クロロフェニル, n = 2)

- 段階 a) 調製例 2 A、段階 a) と類似の手順に従い、m - クロロベンジルトリフェニルホスホニウムクロリドから N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - (m - クロロシンナミル) ピペリジンを得る (収率 99 %)。

- 段階 b) 調製例 2 A、段階 b) の手順に従ってトリフ

ルオロ酢酸による脱保護を行う。得られる生成物は Z 及び E 異性体の混合物である。シリカクロマトフラッシュ法によりジクロロメタン / 10 % アンモニア性メタノール 90 : 10 v / v 混合物で溶離すると、高極性フラクション中に E 異性体を得られる。中間フラクションを同一条件下で第 2 回目のクロマトグラフィーにかける。E 異性体濃度の高いフラクションを集め、調製例 2 B、段階 b) に記載したように塩酸塩に変換し、イソプロパノール中で再結晶させた後、アルカリ溶媒で処理し、エーテルで抽出して濃縮すると、E - 2 - (m - クロロシンナミル) ピペリジン が得られる (収率 24 %)。

調製例 2 E : E - 2 - (3 , 4 - ジクロロ) シンナミルピペリジン (式 III ;
Ar = 3 , 4 - ジクロロフェニル , n = 2)

- 段階 a) 調製例 2 A、段階 a) の手順に従い、3 , 4 - ジクロロベンジルトリフェニルホスホニウムクロリドから黄色油状物として N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - (3 , 4 - ジクロロ) シンナミルピペリジンを得る (収率 91 %)。

- T L C : R f = 0 . 60 - 0 . 80 (ジクロロメタン) 。

- 段階 b) 調製例 2 D、段階 b) に記載した手順に従い、トリフルオロ酢酸による脱保護と E 異性体の分離を行う。

E - 2 - (3 , 4 - ジクロロ) シンナミルピペリジン が黄色油状物として得られる (収率 18 %) 。

- T L C : R f = 0 . 35 - 0 . 55 (90 : 10 v / v ジクロロメタン / 10 % アンモニア性 MeOH) 。

調製例 2 F : E - 2 - (p - メチルシンナミル) ピペリジン (式 III ; Ar = p - トルイル , n = 2)

- 段階 a) 調製例 2 A、段階 a) の手順に従い、p - メチルベンジルトリフェニルホスホニウムクロリドから N - t - ブチルオキシカルボニル - 2 - (p - メチルシンナミル) ピペリジン (式 V ; Ar = p - トルイル , n = 2) をオレンジがかった黄色油状物として得る (収率 98 %) 。

- T L C : $R_f = 0.25 - 0.55$ (ジクロロメタン)。

- 段階 b) 調製例 2 D、段階 b) の手順に従い、前段階からの中間体 V を脱保護し、E 異性体を分離する。E - 2 - (p - メチルシンナミルピペリジン) が黄色油状物として得られる (収率 14%)。対応する塩酸塩は融点 178

℃ (イソプロパノール) の白色固体である。

調製例 2 G : E - 2 - (p - トリフルオロメチルシンナミル) ピペリジン (式 III; $A_r = p - \text{トリフルオロメチルフェニル}$, $n = 2$)

- 段階 a) 調製例 2 A、段階 a) の手順に従い、p - トリフルオロメチルベンジルトリフェニルホスホニウムクロリドから N - B o c - 2 - (p - トリフルオロメチルシンナミル) ピペリジン (式 V; $A_r = p - \text{トリフルオロメチルフェニル}$, $n = 2$) を黄色油状物として得る (収率 94%)。

- 段階 b) 調製例 2 B、段階 b) の手順を E 異性体に適用して前段階からの中間体 V を脱保護し、E 異性体を分離する。E - 2 - (p - トリフルオロメチルシンナミル) ピペリジン が得られる (収率 17%)。

調製例 2 H : E - 2 - (p - メトキシシンナミル) ピペリジン (式 III; $A_r = p - \text{メトキシフェニル}$, $n = 2$)

- 段階 a) 方法 2 A、段階 a) の手順に従い、p - メトキシベンジルトリフェニルホスホニウムクロリドから N - B o c - 2 - (p - メトキシシンナミル) ピペリジン (式 V; $A_r = p - \text{メトキシフェニル}$, $n = 2$) を黄色油状物

として得、ジクロロメタン / アセトン 98 : 2 v / v 混合物を溶離剤としてシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する (収率 94%)。

- T L C : $R_f = 0.55 - 0.75$ (98 : 2 v / v ジクロロメタン / アセトン)。

- 段階 b) 方法 2 D、段階 b) の手順に従い、前段階からの中間体 V を脱保護し、E 異性体を精製する。E - 2 - (p - メトキシシンナミル) ピペリジン が黄色油状物として得られる (収率 15%)。

- T L C : $R_f = 0.45 - 0.70$ (90 : 10 v / v ジクロロメタン / 1

0 % アンモニア性 MeOH)。

調製例 2 I: E - 2 - (1 - ナフト - 1 - イルプロペン - 3 - イル) ピペリジン
(式 III; Ar = ナフト - 1 - イル, n = 2)

- 段階 a) 調製例 2 A、段階 a) の手順に従い、ナフト - 1 - イルメチルトリ
フェニルホスホニウムクロリドから N - Boc - 2 - (1 - ナフト - 1 - イルプロ
ペン - 3 - イル) ピペリジン (式 V; Ar = ナフト - 1 - イル, n = 2) を得
る (収率 79 %)。

- 段階 b) 調製例 2 B、段階 b) と類似の手順に従い、

前段階からの中間体 V を脱保護し、E 異性体を分離する。E - 2 - (1 - ナフト
- 1 - イルプロペン - 3 - イル) ピペリジンが得られる (収率 19 %)。

調製例 2 J: E - 2 - (1 - チエン - 2 - イルプロペン - 3 - イル) ピペリジ
ン (式 III; Ar = チエン - 2 - イル, n = 2)

- 段階 a) 調製例 2 A、段階 a) と類似の手順に従い、チエン - 2 - イルメチ
ルトリフェニルホスホニウムクロリドから N - Boc - 2 - (1 - チエン - 2 -
イル - プロペン - 3 - イル) ピペリジンを得る (収率 91 %)。

- 段階 b) 調製例 2 B、段階 b) の手順に従って脱保護を行う。E - 2 - (1
- チエン - 2 - イル - プロペン - 3 - イル) ピペリジンが得られる (収率 5 %)

調製例 2 K: Z - 2 - シンナミルピロリジン (式 III; Ar = C₆H₅, n = 1)

- 段階 a) 湿気から保護した反応器に無水エタノール 235 ml、次いで攪拌
下に酸洗い済みナトリウム 2.16 g (0.094 mol) を導入する。20 ~
25 °C で溶解後、ベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド 36.5 g (0.
094 mol) を加える。黄色い溶液を攪拌下に

30 分間維持した後、先に得られたアセトアルデヒド (式 VI; n = 1) 20 g (0.
094 mol) を無水エタノール 47 ml に溶解してなる溶液を約 2 分間か
けて導入する。白色懸濁液を 20 ~ 25 °C で 45 分間攪拌下に維持した後、不溶

分をブフナー漏斗で濾過し、廃棄する。濾液を水浴上で減圧蒸発させる。油状残渣をペンタン 300 ml にとり、0℃で攪拌下に2時間維持した後、濾過及び濃縮する。この最後の工程を繰り返す。粗 N - B o c - 2 - シンナミルピロリジン (式 V ; $A r = C_6H_5$, $n = 1$) 24.5 g (収率 = 91%) が黄色油状物として得られ、これを次段階でそのまま使用する。

— 段階 b) — 調製例 2 D、段階 b) と類似の手順に従って前段階からの中間体 V を脱保護し、Z 異性体を分離する。Z - 2 - シンナミルピロリジン が得られる (収率 28%)。

— T L C : $R_f = 0.35 - 0.50$ (90 : 10 v / v ジクロロメタン / 10% アンモニア性 MeOH)。

調製例 2 L : E - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピロリジン (式 III ; $A r = p - \text{フルオロフェニル}$, $n = 1$)

— 段階 a) — 湿気から保護した反応器に、分子篩で脱水したトルエン 235 ml 中の p - フルオロベンジルトリフェ

ニルホスホニウムクロリド 42 g (0.103 mol) を導入する。次に n - ブチルリチウムの 2.5 M ヘキサン溶液 60 ml を 10 分間かけて導入する。赤色懸濁液を 20 ~ 25℃で攪拌下に2時間維持した後、先に得られたアセトアルデヒド (式 VI ; $n = 1$) 20 g (0.094 mol) をトルエン 42.2 ml に溶解してなる溶液を 5 分間かけて導入する。得られた濃赤色懸濁液を 16 時間攪拌下に維持した後、20℃に冷却しながら飽和塩化アンモニウム溶液 80 ml を導入する。15 分間攪拌後、不溶分を濾過し、廃棄する。濾液のトルエン相をデカントし、 Na_2SO_4 で脱水し、蒸発させる。茶色油状残渣を n - ペンタン 300 ml で固化させ、新しい不溶分を濾過及び除去し、濾液を濃縮する。この最後の精製段階を繰り返す。粗 N - B o c - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピロリジン (式 V ; $A r = p - \text{フルオロフェニル}$, $n = 1$) 23.6 g (収率 82%) がオレンジ色油状物として得られる。

— 段階 b) — 調製例 2 B、段階 b) の手順を異性体 E に適用し、トリフルオロ酢酸による脱保護及び E 異性体の分離を行い、酢酸エチル中で再結晶させる。E -

2 - (p - フルオロシンナミル) ピロリジン塩酸塩が白色沈殿として得

られる。塩基に戻すと、E - 2 - (p - フルオロシンナミル) ピロリジンが得られる (収率 19%) 。

- T L C : R f = 0 . 30 - 0 . 50 (90 : 10 v / v ジクロロメタン / 10% アンモニア性 M e O H) 。

実施例 1 . 1 : (±) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピロリジン (式 I ; A r = C₆H₅ , m = 1 , n = 1 , R = シクロプロピル)

- 段階 a) 湿気から保護した反応器に、分子篩で脱水したジクロロメタン 100 m l に E - 2 - シンナミルピロリジン (調製例 1、段階 b) 4 . 5 g (0 . 024 m o l) を溶解してなる溶液を導入する。攪拌下にトリエチルアミン 2 . 5 g (3 . 5 m l , 0 . 025 m o l) を加え、次いで 10℃未満の温度で約 10 分間かけてシクロプロパンカルボン酸クロリド (式 IV ; m = 1 , R = シクロプロピル) 2 . 5 g (2 . 2 m l , 0 . 024 m o l) を加える。茶色溶液を攪拌下に 1 時間維持し、混合物を

- 10% アンモニア溶液 30 m l、次いで水 30 m l、

- 10% H C l 溶液 30 m l、次いで水 30 m l、

- 飽和 N a H C O₃ 溶液 30 m l、次いで水 30 m l

で順次抽出する。

有機相を N a₂S O₄ で脱水した後、溶剤を水浴上で減圧蒸発させる。油状残渣 (5 . 9 g) をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。ジクロロメタン / アセトン 95 : 5 v / v 混合物で溶離すると、純粋な 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピロリジン (式 II ; A r = C₆H₅ , m = 1 , n = 1 , R = シクロプロピル) が黄色油状物として得られる。収量 4 . 2 g、収率 65 . 8% 。

- T L C : R f = 0 . 35 - 0 . 45 (95 : 5 v / v ジクロロメタン / アセトン) 。

- N M R : 0 . 60 - 1 . 20 (m , 4 H) , 1 . 40 - 2 . 05 (m , 5

H) , 2 . 1 0 - 2 . 9 0 (m , 2 H) , 3 . 4 0 - 3 . 7 5 (m , 2 H) ,
4 . 0 0 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 5 . 8 5 - 6 . 6 0 (m , 2 H) ,
7 . 1 0 - 7 . 5 0 (m , 5 H) .

一段階 b) 窒素雰囲気下、湿気から保護し且つ 0℃ を越えないようにしながら、分子篩で脱水した THF 25 ml 中の水素化リチウムアルミニウム (LAH) 1.9 g (0.049 mol) の懸濁液と、同様に分子篩で脱水したジエチルエーテル 25 ml 中の塩化アルミニウム 2.15 g (0.016 mol) の溶液を調製する。

各調製毎に 30 分間接触後、LAH / THF 懸濁液を AlCl₃ のエーテル溶液に 0℃ で 10 分間かけて加えた後、前段階で得られたアミド (II) 4.0 g (0.016 mol) を無水 THF 16 ml に溶解してなる溶液をこの温度で 10 分間かけて導入する。0℃ で 30 分後に混合物を 10 分間加熱還流した後、0℃ まで迅速に冷却する。15% (w / v) NaOH 溶液 2.9 ml、次いで水 3.6 ml を注意しながら滴下する。30 分間接触後、珪藻土床を充填したブフナー漏斗で混合物を濾過する。濾液を水浴上で減圧濃縮すると E-2-シンナミル-N-シクロプロピルメチルピロリジンが得られ、TLC により純粋であることが確認される。収量 3.2 g、収率 84.6%。

- TLC : R_f = 0.55 - 0.75 (95 : 5 v / v ジクロロメタン / アセトン)。

- NMR : 0.00 - 0.30 (m, 2 H) , 0.40 - 0.70 (m, 2 H) , 0.80 - 1.20 (m, 1 H) , 1.40 - 3.00 (m, 10 H) , 3.20 - 3.50 (m, 1 H) , 6.00 - 6.60 (m, 2 H) , 7.10 - 7.55 (m, 5 H) .

塩酸塩 : 塩基をジクロロメタン 50 ml に溶かし、5 N

エーテル性塩酸 5 ml を加えた後、溶剤を留去する。固体残渣を酢酸エチル 50 ml に溶かして結晶させる。白色不溶分を濾過し、重量が一定になるまで減圧乾燥する。mp 163℃。

- 元素分析 (C, H, Cl, N) : % C, H, Cl, N 合致。

- IR (KBr) : 2950, 2500, 1460, 1440, 1050, 1020, 970, 940, 830, 740, 690 cm^{-1} 。

実施例 1. 2 : (+) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピロリジン (式 I ; Ar = C₆H₅, m = 1, n = 1, R = シクロプロピル)

(-) - E - 2 - シンナミルピロリジン (調製例 1、段階 c) から上記実施例 1. 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) (+) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピロリジン (式 II ; Ar = C₆H₅, m = 1, n = 1, R = シクロプロピル)。収率 100%。[α]_D = 24.5° (c = 1、ジクロロメタン)。

- TLC : R_f = 0.35 - 0.50 (95 : 5 v / v

ジクロロメタン / アセトン)。

- 段階 b) (+) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピロリジン。収率 96%。[α]_D = +91.9° (c = 1、ジクロロメタン)。

- TLC : R_f = 0.45 - 0.60 (95 : 5 v / v ジクロロメタン / 10% アンモニア性 MeOH)。

- NMR : ラセミ生成物 (実施例 1. 1) に同じ。

塩酸塩 : mp 196 ~ 198 °C (イソプロパノール)。

- 元素分析 (C, H, Cl, N) : % C, H, N 合致。

- IR (KBr) : ラセミ生成物 (実施例 1. 1) に同じ。

実施例 1. 3 : (-) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピロリジン (式 I ; Ar = C₆H₅, m = 1, n = 1, R = シクロプロピル)

(+) - E - 2 - シンナミルピロリジン (調製例 1、段階 d) から上記実施例 1. 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) (-) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピロリジン (式 II ; Ar = C₆H₅, m = 1, n = 1, R = シクロプロピル)。収率 100%。

$[\alpha]_D = -20.8^\circ$ ($c = 1$, ジクロロメタン)。

- TLC: $R_f = 0.35 - 0.50$ (95 : 5 v / v ジクロロメタン / アセトン)。

- 段階 b) () - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピロリジン。収率 94%。 $[\alpha]_D = +91.8^\circ$ ($c = 1$, ジクロロメタン)。

- TLC: $R_f = 0.45 - 0.60$ (95 : 5 v / v ジクロロメタン / 10% アンモニア性 MeOH)。

- NMR: ラセミ生成物 (実施例 1. 1) に同じ。

塩酸塩: mp 196 ~ 198℃ (イソプロパノール)。

- 元素分析 ($C_{17}H_{19}ClN$): % C, H, N 合致。

- IR: ラセミ生成物 (実施例 1. 1) に同じ。

実施例 1. 4: E - 2 - シンナミル - 1 - シクロブチルメチルピロリジン (式 I; $Ar = C_4H_9$, $m = 1$, $n = 1$, $R =$ シクロブチル)

- 段階 a) 2 - シンナミルピロリジンとシクロブタンカルボン酸クロリドから上記実施例 1. 1、段階 a) の手順に従い、2 - シンナミル - 1 - シクロブタンカルボニルピロリジン (式 II; $Ar = C_4H_9$, $m = 1$, $n = 1$, $R =$ シクロブチル) を得 (収率 95%)、次段階でそのまま使用

する。

- 段階 b) LAH - AlCl₃ を用いて実施例 1. 1、段階 b) の手順に従って還元すると、2 - シンナミル - 1 - シクロブチルメチルピロリジンが得られる (収率 45%)。

- TLC: $R_f = 0.50 - 0.60$ (95 : 5 v / v ジクロロメタン / 10% アンモニア性 MeOH)。

- NMR: 1.40 - 3.20 (m, 18H), 5.95 - 6.95 (m, 2H), 7.00 - 7.45 (m, 5H)。

塩酸塩: 実施例 1. 1 に記載したように調製した生成物をジクロロメタン / エチルエーテル混合物中で結晶させる。mp 170 ~ 171℃。

- 元素分析 ($C_{17}H_{19}ClN$): % C, H, Cl, N 合致。

- I R (K B r) : 2 9 5 0 , 2 5 0 0 , 1 4 4 0 , 1 2 4 0 , 1 0 2 0 , 9 7 0 , 7 4 0 , 6 8 0 c m ⁻¹ .

実施例 1 . 5 : E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルエチルピロリジン (式 I ; A r = C ₆ H ₅ , m = 2 , n = 1 , R = シクロプロピル)

- 段階 a) 湿気から保護した反応器にシクロプロパン酢酸 1 g (0 . 0 1 0 m o l) 、分子篩で脱水したジクロロメタン 8 0 m l 中の E - 2 - シンナミルピロリジン 2 . 3 4 g (0 . 0 1 2 m o l) の溶液及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 2 . 9 g (0 . 0 1 5 m o l) を導入する。茶色溶液を 2 0 ~ 2 5 °C で 1 6 時間攪拌下に維持し、混合物を - 1 N H C l 溶液 5 0 m l 、次いで水 2 × 5 0 m l 、飽和 N a H C O ₃ 溶液 5 0 m l 、次いで水 2 × 5 0 m l で順次抽出する。

有機相を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過した後、溶剤を水浴上で減圧蒸発させる。2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンアセチルピロリジン (式 II ; A r = C ₆ H ₅ , m = 2 , n = 1 , R = シクロプロピル) が茶色油状物として得られる。収量 2 . 2 g 、収率 8 2 % 。

- T L C : R f = 0 . 8 5 - 0 . 9 5 (9 2 : 8 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- 段階 b) 実施例 1 . 1 、段階 b) に記載した手順に従って前段階からのアミド II を還元した後、シリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。ジクロロメタン / 1 0 %

アンモニア性メタノール 9 0 : 1 0 v / v 混合物で溶離すると、E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルエチルピロリジンが黄色油状物として得られる。収量 1 . 7 g 、収率 8 1 % 。

- T L C : R f = 0 . 8 5 - 1 . 0 0 (9 0 : 1 0 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- N M R : 0 - 0 . 1 0 (m , 2 H) , 0 . 4 0 - 0 . 5 0 (m , 2 H) ,

0.70-0.80 (m, 1H), 1.30-1.90 (m, 7H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H)。

塩酸塩: mp 188℃ (イソプロパノール)。

- 元素分析 (C, H, Cl, N): % C, H, Cl, N 合致。

- IR (KBr): 2900, 2400, 1420, 1020, 960, 900, 740, 700 cm^{-1} 。

実施例 1.6: E-2-シンナミル-1-フェネチル

ピロリジン (式 I: Ar = C₆H₅, m = 2, n = 1, R = C₆H₅)

- 段階 a) E-2-シンナミルピロリジンとフェニル酢酸クロリドから実施例 1.1、段階 a)と同様に操作する。E-2-シンナミル-1-フェニルアセチルピロリジン (収率 = 97%) が得られ、これを次段階でそのまま使用する。

- 段階 b) 実施例 1.5、段階 b)の手順に従って還元すると、E-2-シンナミル-1-フェネチルピロリジンが得られる (収率 45%)。

- TLC: R_f = 0.80-0.95 (90:10 v/v ジクロロメタン / 1.0% アンモニア性 MeOH)。

- NMR: 1.50-2.00 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.30-2.60 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 10H)。

塩酸塩: mp 120~122℃ (酢酸エチル / エチルエーテル)。

- 元素分析 (C, H, Cl, N): % C, H, Cl, N 合致。

- IR (KBr): 2900, 2450, 1600, 1490, 1450, 1050, 990, 740, 690 cm^{-1} 。

実施例 2 A . 1 : E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン

(式 I ; A r = C , H , , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピル)

- 段階 a) E - 2 - シンナミルピペリジン (調製例 2 A 、段階 b) とシクロプロパンカルボン酸クロリドから実施例 1 . 1 、段階 a) と同様に操作すると、E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II ; A r = C , H , , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピル) が得られる (収率 = 9 5 %) 。

- T L C : R f = 0 . 8 0 - 0 . 9 0 (酢酸エチル) 。

- N M R : 0 . 5 0 - 1 . 1 0 (m , 5 H) , 1 . 3 0 - 1 . 9 0 (m , 8 H) , 4 . 0 0 - 5 . 0 0 (m , 1 H) , 5 . 9 0 - 6 . 6 0 (m , 2 H) , 7 . 1 0 - 7 . 4 0 (m , 5 H) 。

- 段階 b) 実施例 1 . 1 、段階 b) に記載したように前段階からのアミド (II) を還元すると、E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジンが得られる (収率 8 6 %) 。

- T L C : R f = 0 . 6 5 - 0 . 8 0 (9 5 : 5 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- N M R : 0 . 1 0 - 0 . 2 0 (m , 2 H) , 0 . 2 0 - 0 . 6 0 (m , 2 H) , 0 . 6 0 - 1 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 1 0 - 1 . 8 0 (m , 6 H) , 2 . 1 0 - 2 . 8 0 (m , 6 H) , 2 . 6 0 - 3 . 2 0 (m , 1 H) , 5 . 9 5 - 6 . 5 5 (m , 2 H) , 7 . 1 0 - 7 . 4 0 (m , 5 H) 。

塩酸塩 : 沸騰酢酸エチル中で結晶させた以外は実施例 1 . 1 に記載した条件下で生成物を調製する。m p 1 5 2 °C 。

- 元素分析 (C , H , , C l , N) : % C , H , C l , N 合致。

- I R (K B r) : 2 9 5 0 , 2 6 8 0 , 2 5 0 0 , 1 4 4 0 , 1 3 6 0 , 1 2 6 0 , 1 2 0 0 , 1 1 2 0 , 1 0 2 0 , 9 8 0 , 9 5 0 , 8 2 0 , 8 0 0 , 7 7 0 , 7 4 0 , 6 8 0 c m ⁻¹ 。

実施例 2 A . 2 : (+) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン (式 I ; A r = C , H , , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピル)

(-) - E - 2 - シンナミルピペリジン (調製例 2 A 、段階 c) から上記実施

例 2 A に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) (-) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II; $A r = C_6H_5$, $m = 1$, $n = 2$, $R =$ シクロプロピル)。収率 100%。 $[\alpha]_D = -6.4^\circ$ ($c = 4$, ジクロロメタン)。

- T L C : $R f = 0.60 - 0.75$ (95 : 5 v / v ジクロロメタン / アセトン)。

- 段階 b) (+) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン。収率 95%。 $[\alpha]_D = +27.7^\circ$ ($c = 1$, ジクロロメタン)。

- T L C : $R f = 0.60 - 0.75$ (95 : 5 v / v ジクロロメタン / アセトン)。

- N M R : ラセミ生成物 (実施例 2 A . 1) に同じ。

塩酸塩 : $m p 153^\circ C$ (酢酸エチル)。

- 元素分析 (C, H, Cl, N) : % C, H, Cl, N 合致。

- I R (K B r) : ラセミ生成物 (実施例 2 A . 1) に同じ。

実施例 2 A . 3 : (-) - E - 2 - シンナミルシクロプロピルメチルピペリジン (式 I ; $A r = C_6H_5$, $m = 1$, $n = 2$, $R =$ シクロプロピル)

(+) - E - 2 - シンナミルピペリジン (調製例 2 A、段階 d) から上記実施例 2 A . 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) (+) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II; $A r = C_6H_5$, $m = 1$, $n = 2$, $R =$ シクロプロピル)。収率 100%。 $[\alpha]_D = +6.3^\circ$ ($c = 4.5$, ジクロロメタン)。

- T L C : $R f = 0.60 - 0.75$ (95 : 5 v / v ジクロロメタン / アセトン)。

- 段階 b) (-) - E - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン。収率 94%。 $[\alpha]_D = -28.5^\circ$ ($c = 1$, ジクロロメタン)。

- T L C : $R f = 0.45 - 0.65$ (95 : 5 v / v ジクロロメタン / 10 % アンモニア性 MeOH)。

- N M R : ラセミ生成物 (実施例 2 A . 1) に同じ。

塩酸塩 : m p 1 5 1 ~ 1 5 2 ° C (エチルエーテル / イソプロパノール) 。

- 元素分析 (C , H , Cl , N) : % C , H , Cl , N 合致。

- I R (K B r) : ラセミ生成物 (実施例 2 A . 1) に

同じ。

実施例 2 A . 4 : E - 2 - シンナミル - 1 - シクロブチルメチルピペリジン (式 I ; A r = C , H , m = 1 , n = 2 , R = シクロブチル)

- 段階 a) E - 2 - シンナミルピペリジンとシクロブタンカルボン酸クロリドから実施例 1 . 1、段階 a) と同様に操作すると、E - 2 - シンナミル - 1 - シクロブタンカルボニルピペリジン (式 II ; A r = C , H , m = 1 , n = 2 , R = シクロブチル) が得られる。収率 9 9 % 。

- T L C : R f = 0 . 4 0 - 0 . 5 5 (9 5 : 5 v / v ジクロロメタン / アセトン) 。

- 段階 b) 実施例 1 . 1、段階 b) に記載した条件下で前段階からの中間体を還元すると、E - 2 - シンナミル - 1 - シクロブタンカルボニルピペリジンが得られる。収率 8 6 % 。

- T L C : R f = 0 . 6 5 - 0 . 9 0 (9 5 : 5 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- N M R : 1 . 2 0 - 2 . 6 0 (m , 1 8 H) , 2 . 7 0 - 2 . 8 0 (m , 2 H) , 6 . 1 0 - 6 . 2 0 (m , 1 H) , 6 . 4 0 (d , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 4 0

(m , 5 H) 。

塩酸塩 : m p 1 6 3 ° C (酢酸エチル) 。

- 元素分析 (C , H , Cl , N) : % C , H , Cl , N 合致。

- I R (K B r) : 2 9 0 0 , 2 5 0 0 , 1 4 4 0 , 1 2 1 0 , 1 0 8 0 , 9 8 0 , 8 6 0 , 7 0 0 c m ⁻¹ 。

実施例 2 A . 5 : E - 2 - シンナミル - 1 - フェネチルピペリジン (式 I ; A

$r = C_6H_5$, $m = 2$, $n = 2$, $R = C_6H_5$)

E - 2 - シンナミルピペリジンとフェニル酢酸クロリドから上記実施例 1 . 6 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) E - 2 - シンナミル - 1 - フェニルアセチルピペリジン (式 II ; $A r = C_6H_5$, $m = 2$, $n = 2$, $R = C_6H_5$) 。 収率 9 9 % 。

- T L C : $R_f = 0.50 - 0.60$ (9 5 : 5 v / v ジクロロメタン / アセトン) 。

- 段階 b) E - 2 - シンナミル - 1 - フェネチルピペリジン。収率 7 3 % 。

- T L C : $R_f = 0.60 - 0.80$ (9 8 : 2 v / v

ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- N M R : 1.30 - 1.80 (m , 6 H) , 2.30 - 2.60 (m , 4 H) , 2.80 - 3.00 (m , 5 H) , 6.10 - 6.20 (m , 1 H) , 6.40 (d , 1 H) , 7.10 - 7.40 (m , 10 H) 。

塩酸塩 : 吸湿性生成物。m p 9 5 ~ 1 0 0 ° C (エチルエーテル / イソプロパノール) 。

- 元素分析 (C , H , C l , N) : % C , H , C l , N 合致。

- I R (K B r) : 3 4 0 0 , 2 9 0 0 , 2 5 0 0 , 1 6 0 0 , 1 4 3 0 , 1 2 6 0 , 1 0 8 0 , 7 4 0 , 6 9 0 cm^{-1} 。

実施例 2 A . 6 : Z - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン (式 I ; $A r = C_6H_5$, $m = 1$, $n = 2$, $R =$ シクロピロピル)

Z - 2 - シンナミルピペリジン (調製例 1 A 、段階 b) から上記実施例 2 A . 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) Z - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II ; $A r = C_6H_5$, $m = 1$, $n =$

2 , $R =$ シクロピロピル) 。 収率 9 6 % 。

- T L C : $R_f = 0.75 - 0.80$ (酢酸エチル) 。

- N M R : 0.60 - 0.85 (m , 2 H) , 0.85 - 1.10 (m , 2

H) . 1 . 1 0 - 1 . 9 0 (m , 9 H) , 2 . 4 0 - 3 . 0 0 (m , 2 H) ,
 3 . 8 0 - 5 . 0 0 (m , 1 H) , 5 . 4 5 - 5 . 8 5 (m , 1 H) ,
 6 . 4 0 - 6 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 5 0 (m , 5 H) .

- 段階 b) Z - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン . 収率
 9 1 . 2 % .

- T L C : R f = 0 . 5 0 - 0 . 7 0 (9 5 : 5 v / v ジクロロメタン / 1 0
 % アンモニア性 M e O H) .

- N M R : 0 . 0 0 - 0 . 1 0 (m , 2 H) , 0 . 3 0 - 0 . 6 0 (m , 2
 H) , 0 . 6 0 - 1 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 1 0 - 1 . 8 0 (m , 6 H) ,
 2 . 0 0 - 2 . 6 5 (m , 6 H) , 2 . 9 0 - 3 . 2 0 (m , 1 H) ,
 5 . 4 5 - 5 . 9 0 (m , 1 H) , 6 . 3 5 - 6 . 6 0 (m , 1 H) , 7 .
 1 0 - 7 . 5 0 (m , 5 H) .

塩酸塩 : m p 1 1 2 ° C (エチルエーテル) .

- 元素分析 (C , H , C l , N) : % C , H , C l , N 合致 .

- I R (K B r) : 3 4 0 0 , 2 8 0 0 , 2 6 0 0 , 2 5 0 0 , 1 4 4 0 , 1
 2 0 0 , 1 0 2 0 , 1 0 0 0 , 9 6 0 , 8 0 0 , 7 7 0 , 6 8 0 c m ⁻¹ .

実施例 2 B . 1 : E - 2 - (p - フルオロシンナミル) - 1 - シクロプロピル
メチルピペリジン (式 I - E ; A r = p - フルオロフェニル、m = 1 , n = 2 ,
 R = シクロプロピル)

湿気から保護した反応器にアセトニトリル 2 5 . 2 m l 中の E - 2 - (p - フ
 ルオロシンナミル) ピペリジン (調製例 2 B) 2 . 3 g (0 . 0 1 0 m o l) の
 溶液、次いでプロモメチルシクロプロパン 1 . 5 6 g (1 . 1 m l , 0 . 0 1 2
 m o l) を 2 分間かけて導入する。反応混合物を室温で 1 時間 3 0 分間攪拌下に
 維持した後、4 時間かけて 6 0 ° C まで昇温し、次いで 1 6 時間かけて 2 0 ± 3 ° C
 に戻す。溶剤を水浴上で減圧蒸発させる。油状残渣を水にとり、酸性化し、エー
 テルで抽出する。デカント後、水相を冷却して水酸化ナトリウムによりアルカリ
 化し、エーテルで抽出し、飽和 N a C l 溶液で洗浄する。有機相を N a ₂ S O ₄ で

脱水した後、溶剤を留去する。ジクロロメタン / 10 % アンモニア性メタノール 90 : 10 v / v 混合物を溶離剤としてクロマトフラッシュ法により残渣を精製し、第 2 回目の酸-アルカリ処理にかける。黄色油状物として E-2-(p-フルオロシンナミル)-1-シクロプロピルメチルピロリジンが得られる。収量 0.9 g、収率 31 %。

- TLC : Rf = 0.35 - 0.60 (90 : 10 v / v ジクロロメタン / 10 % アンモニア性 MeOH)。

- NMR : 0.00 - 0.20 (m, 2H), 0.40 - 0.60 (m, 2H), 0.70 - 1.00 (m, 1H), 1.10 - 1.90 (m, 6H), 2.00 - 2.70 (m, 6H), 2.8 - 3.20 (m, 1H), 5.90 - 6.50 (m, 2H), 6.80 - 7.40 (m, 4H)。

塩酸塩 : mp 135 °C (酢酸エチル)。

- 元素分析 (C, H, Cl, F, N) : % C, H, Cl, F, N 合致。

- IR (KBr) : 3500, 2850, 2450, 1590, 1500, 1450, 1220, 1000, 860, 520 cm⁻¹。

実施例 2B. 2 : Z-2-(p-フルオロシンナミル)-1-シクロプロピルメチルピペリジン (式 I-Z ; Ar = p-フルオロフェニル、m = 1, n = 2, R = シクロプロピル)

Z-2-(p-フルオロシンナミル)ピペリジン (調製例 2B) から上記実施例 2B. 1 に記載したように標記化合物を調製する (収率 43 %)。

- TLC : Rf = 0.35 - 0.60 (90 : 10 v / v ジクロロメタン / 10 % アンモニア性 MeOH)。

- NMR : 0.00 - 0.20 (m, 2H), 0.20 - 0.60 (m, 2H), 0.60 - 1.00 (m, 1H), 1.10 - 1.80 (m, 6H), 2.00 - 2.60 (m, 6H), 2.80 - 3.20 (m, 1H), 5.50 - 5.90 (m, 1H), 6.30 - 6.60 (m, 1H), 6.90 - 7.30 (m, 4H)。

塩酸塩 : mp 102 °C (酢酸エチル)。

- 元素分析 (C, H, Cl, F, N) : % C, H, Cl, F, N 合致。

- IR (KBr) : 3400, 2900, 2400, 1

600, 1500, 1440, 1220, 1160, 1000, 1090, 1030, 860, 840, 750, 620, 520 cm^{-1} 。

実施例 2 C : E-2-(p-クロロシンナミル)-1-シクロプロピルメチル
ピペリジン (式 I ; Ar = p-クロロフェニル, m = 1, n = 2, R = シクロプロピル)

E-2-(p-クロロシンナミル)ピペリジン (調製例 2 C) から上記実施例 2 B. 1 に記載したように標記化合物を調製する (収率 44%)。

- NMR : 0.00 - 0.20 (m, 2H), 0.40 - 0.60 (m, 2H), 0.60 - 1.00 (m, 1H), 1.10 - 1.80 (m, 6H), 2.10 - 2.80 (m, 6H), 2.90 - 3.20 (m, 1H), 5.90 - 6.70 (m, 2H), 7.30 (m, 4H)。

塩酸塩 : mp 173°C (酢酸エチル)。

- 元素分析 (C, H, Cl, N) : % C, H, Cl, N 合致。

- IR (KBr) : 3500, 2900, 2500, 1440, 1080, 970, 950, 850 cm^{-1} 。

実施例 2 D : E-2-(m-クロロシンナミル)-1-シクロプロピルメチル
ピペリジン (式 I ; m-クロロフェニル, m = 1, n = 2, R = シクロプロピル)

E-2-(m-クロロシンナミル)ピペリジン (調製例 2 D) から実施例 1. 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) E-2-(m-クロロシンナミル)-1-シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II ; Ar = m-クロロフェニル, m = 1, n = 2, R = シクロプロピル)。収率 = 91%。

- 段階 b) E-2-(m-クロロシンナミル)-1-シクロプロピルメチルピペリジン。収率 95%。

- T L C : $R_f = 0.7$ (9 0 : 1 0 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- N M R : $0.00 - 0.30$ (m , 2 H) , $0.60 - 0.70$ (m , 2 H) , $0.90 - 1.10$ (m , 1 H) , $1.30 - 1.90$ (m , 6 H) , $2.30 - 2.80$ (m , 6 H) , $3.10 - 3.20$ (m , 1 H) , $6.30 - 6.50$ (m , 2 H) , $7.20 - 7.50$ (m , 4 H) 。

塩酸塩 : m p 1 2 9 ° C (酢酸エチル) 。

- 元素分析 (C , H , Cl , N) : % C , H , Cl , N 合致。

- I R (K B r) : 3 4 0 0 , 2 9 5 0 , 2 5 0 0 , 1 5 9 0 , 1 5 6 0 , 1 4 4 0 , 1 2 1 0 , 9 7 0 , 7 8 0 , 6 8 0 , 5 6 0 cm^{-1} 。

実施例 2 E : E - 2 - (3 , 4 - ジクロロシンナミル) - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン (式 I ; A r = 3 , 4 - ジクロロフェニル , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピル)

E - 2 - (3 , 4 - ジクロロシンナミル) ピペリジン (調製例 2 E) から実施例 1 . 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) E - 2 - (3 , 4 - ジクロロシンナミル) - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II ; A r = 3 , 4 - ジクロロフェニル , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピル) 。 収率 9 1 % 。

- T L C : $R_f = 0.90 - 1.00$ (9 0 : 1 0 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- 段階 b) E - 2 - (3 , 4 - ジクロロシンナミル) -

1 - シクロプロピルメチルピペリジン。収率 7 . 9 % 。

- T L C : $R_f = 0.65 - 0.80$ (9 0 : 1 0 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- N M R : $0.00 - 0.20$ (m , 2 H) , $0.40 - 0.70$ (m , 2 H) , $0.70 - 1.10$ (m , 1 H) , $1.10 - 1.80$ (m , 6 H) , $2.10 - 2.80$ (m , 6 H) , $2.90 - 3.20$ (m , 1 H) ,

6 . 20 - 6 . 40 (m , 2 H) , 7 . 10 - 7 . 50 (m , 3 H) .

塩酸塩 : m p 153 °C (酢酸エチル) .

- 元素分析 (C , H , Cl , N) : % C , H , Cl , N 合致 .

- I R (K B r) : 3400 , 2900 , 2500 , 1450 , 1130 , 1020 , 990 , 820 , 800 cm^{-1} .

実施例 2 F : E - 2 - (p - メチルシンナミル) - 1 - シクロプロピルメチル
ピペリジン (式 I ; A r = p - トルイル , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピル)

E - 2 - (p - メチルシンナミル) ピペリジン (調製例 2 F) から実施例 1 .
1 に記載したように標記化合物を調

製する .

- 段階 a) E - 2 - (p - メチルシンナミル) - 1 - シクロプロパンカルボニ
ルピペリジン (式 II ; A r = p - トルイル , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピ
ル) . 収率 100 % .

- 段階 b) E - 2 - (p - メチルシンナミル) - 1 - シクロプロピルメチルピ
ペリジン . 収率 98 % .

- N M R : 0 . 00 - 0 . 20 (m , 2 H) , 0 . 40 - 0 . 60 (m , 2
H) , 0 . 70 - 1 . 10 (m , 1 H) , 1 . 10 - 1 . 90 (m , 6 H)
, 2 . 35 (s , 3 H) , 2 . 10 - 2 . 80 (m , 6 H) , 2 . 80 -
3 . 20 (m , 1 H) , 5 . 90 - 6 . 50 (m , 2 H) , 6 . 90 - 7 .
30 (m , 4 H) .

塩酸塩 : m p 152 °C (酢酸エチル) .

- 元素分析 (C , H , Cl , N) : % C , H , Cl , N 合致 .

- I R (K B r) : 3300 , 2900 , 2500 , 1500 , 1450 , 1420 , 1250 , 1020 , 960 , 800 , 490 cm^{-1} .

実施例 2 G : E - 2 - (p - トリフルオロメチルシンナ

ミル) - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン (式 I ; A r = p - トリフルオロ

メチルフェニル, $m = 1$, $n = 2$, $R =$ シクロプロピル)

E - 2 - (p - トリフルオロメチルシンナミル) ピペリジン (調製例 2 G) から実施例 1 . 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) E - 2 - (p - トリフルオロメチルシンナミル) - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II ; $A r =$ p - トリフルオロメチルフェニル, $m = 1$, $n = 2$, $R =$ シクロプロピル) 。収率 9 8 % 。

- 段階 b) E - 2 - (p - トリフルオロメチルシンナミル) - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン。収率 9 2 % 。

- T L C : $R f = 0 . 6$ (9 0 : 1 0 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) 。

- N M R : $0 . 0 0 - 0 . 2 0$ (m , 2 H) , $0 . 4 0 - 0 . 6 0$ (m , 2 H) , $0 . 8 0 - 1 . 0 0$ (m , 1 H) , $1 . 2 0 - 1 . 8 0$ (m , 6 H) , $2 . 3 0 - 2 . 7 0$ (m , 6 H) , $3 . 0 0 - 3 . 1 0$ (m , 1 H) , $6 . 2 0 - 6 . 4 0$ (m , 1 H) , $6 . 4 5$ (d ; 1 H) , $7 . 3 0 - 7 . 7 0$ (m , 4 H) 。

塩酸塩 : m p 1 2 5 ° C (酢酸エチル) 。

- 元素分析 (C , H , F , C l , N) : % C , H , F , C l , N 合致。

- I R (K B r) : 2 9 5 0 , 2 4 5 0 , 1 4 3 0 , 1 3 2 0 , 1 1 6 0 , 1 1 2 0 , 1 0 7 0 , 9 6 0 , 7 9 0 , 6 9 0 cm^{-1} 。

実施例 2 H : E - 2 - (p - メトキシシンナミル) - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン (式 I ; $A r =$ p - メトキシフェニル, $m = 1$, $n = 2$, $R =$ シクロプロピル)

E - 2 - (p - メトキシシンナミル) ピペリジン (調製例 2 H) から実施例 1 . 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) E - 2 - (p - メトキシシンナミル) - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II ; $A r =$ p - メトキシフェニル, $m = 1$, $n = 2$, $R =$ シクロプロピル) 。収率 9 0 % 。

- T L C : $R f = 0 . 9 0 - 1 . 0 0$ (9 0 : 1 0 v / v ジクロロメタン / 1

0 % アンモニア性 MeOH)

- 段階 b) E - 2 - (p - メトキシシンナミル) - 1 - シクロプロピルメチル
ピペリジン。収率 72 %。

- TLC : Rf = 0.80 - 1.00 (90 : 10 v / v ジクロロメタン / 10 % アンモニア性 MeOH)。

ジクロロメタン / 10 % アンモニア性メタノール 95 : 5 v / v 混合物を溶離
剤としてシリカカラムクロマトフラッシュ法による最終精製段階を導入する。

- NMR : 0.10 - 0.30 (m, 2H), 0.40 - 0.70 (m, 2H),
0.70 - 1.10 (m, 1H), 1.20 - 2.00 (m, 6H),
2.00 - 2.80 (m, 6H), 2.80 - 3.20 (m, 1H),
3.75 (s, 3H), 5.90 - 6.50 (m, 2H), 6.70 - 7.00 (m, 2H),
7.20 - 7.40 (m, 2H)。

- 元素分析 (C, H, N, O) : % C, H, N, O 合致。

- IR (NaCl) : 2800, 1600, 1500, 1450, 1260,
1170, 1050, 980, 820 cm⁻¹。

実施例 2 I : E - 2 - (1 - ナフト - 1 - イル - プロペン - 3 - イル) - 1 -
シクロプロピルメチルピペリジン (式 I : Ar = ナフト - 1 - イル, m = 1, n
= 2, R = シクロプロピル)

E - 2 - (1 - ナフト - 1 - イル - プロペン - 3 - イル) ピペリジン (調製例
2 I) から実施例 1. 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) E - 2 - (1 - ナフト - 1 - イル - プロペン - 3 - イル) - 1 - シ
クロプロパンカルボニルピペリジン (式 II : Ar = ナフト - 1 - イル, m = 1,
n = 2, R = シクロプロピル)。収率 99 %。

- 段階 b) E - 2 - (1 - ナフト - 1 - イル - プロペン - 3 - イル) - 1 - シ
クロプロピルメチルピペリジン。収率 92 %。

- TLC : Rf = 0.75 (90 : 10 v / v ジクロロメタン / 10 % アンモ
ニア性 MeOH)。

- N M R : 0 . 0 0 - 0 . 2 0 (m , 2 H) , 0 . 4 0 - 0 . 6 0 (m , 2 H) , 0 . 8 0 - 1 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 1 0 - 1 . 4 0 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 9 0 (m , 5 H) , 2 . 3 0 - 2 . 8 0 (m , 6 H) , 3 . 0 0 - 3 . 2 0 (m , 1 H) , 6 . 1 0 - 6 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 1 0 (d , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 6 0 (m , 4 H) , 7 . 7 0 - 7 . 9 0 (m , 2 H) , 8 . 1 0 (d , 1 H) .

塩酸塩 : m p 1 1 8 ° C (酢酸エチル) .

- 元素分析 (C , H , Cl , N) : % C , H , Cl , N 合致 .

- I R (K B r) : 3 4 0 0 , 2 9 5 0 , 2 4 5 0 , 1 4 5 0 , 1 4 3 0 , 1 2 1 0 , 1 0 2 0 , 9 8 0 , 8 8 0 , 5 0 0 c m ⁻¹ .

実施例 2 J : E - 2 - (1 - チエン - 2 - イル - プロペン - 3 - イル) - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン (式 I ; A r = チエン - 2 - イル , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピル)

E - 2 - (1 - チエン - 2 - イル - プロペン - 3 - イル) ピペリジン (調製例 2 J) から実施例 1 . 1 に記載したように標記化合物を調製する .

- 段階 a) E - 2 - (1 - チエン - 2 - イル - プロペン - 3 - イル) - 1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン (式 II ; A r = チエン - 2 - イル , m = 1 , n = 2 , R = シクロプロピル) . 収率 9 6 % .

- 段階 b) E - 2 - (1 - チエン - 2 - イル - プロペン - 3 - イル) - 1 - シクロプロピルメチルピペリジン . 収率 7 6 % .

- T L C : R f = 0 . 8 (9 0 : 1 0 v / v ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性 M e O H) .

ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性メタノール 9 5 : 5 v / v 混合物を溶離剤としてシリカカラムクロマトフラッシュ法による精製段階を導入する .

- N M R : 0 . 0 0 - 0 . 2 0 (m , 2 H) , 0 . 5 0 - 0 . 6 0 (m , 2 H) , 0 . 8 0 - 0 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 2 0 - 1 . 8 0 (m , 6 H) , 2 . 2 0 - 2 . 6 0 (m , 6 H) , 3 . 0 0 - 3 . 1 0 (m , 1 H) ,

6 . 0 0 - 6 . 1 0 (m , 1 H) , 6 . 5 0 (d , 1 H) , 6 . 8 0 - 7 .
0 0 (m , 2 H) , 7 . 1 0 (d , 1 H) .

塩酸塩 : m p 1 7 5 ~ 1 7 7 ° C (酢酸エチル) .

- 元素分析 (C , H , C l , N , S) : % C , H , C l , N , S 合致 .

- I R : 2 9 8 0 , 2 5 0 0 , 1 4 7 0 , 1 2 1 0 , 9 8 0 , 8 3 0 , 7 4 0
, 5 6 0 c m ⁻¹ .

実施例 2 K : Z - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピロリジン (式
I - Z ; A r = フェニル , m = 1 , n = 1 , R = シクロプロピル)

Z - 2 - シンナミルピロリジン (調製例 2 K) から実施例 1 . 1 に記載したよ
うに標記化合物を調製する .

- 段階 a) Z - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロパンカルボニルピロリジン (式
II ; A r = フェニル , m = 1 , n = 1 , R = シクロプロピル) . 収率 8 7 % .

- T L C : R f = 0 . 3 5 - 0 . 5 5 (9 5 : 5 v / v ジクロロメタン / アセ
トン) .

- 段階 b) Z - 2 - シンナミル - 1 - シクロプロピルメチルピロリジン . 収率
9 7 % .

ジクロロメタン / 1 0 % アンモニア性メタノール 9 6 : 4 v / v 混合物を溶離
剤としてシリカカラムクロマトフラッシュ法による精製段階を導入する .

- T L C : R f = 0 . 5 0 - 0 . 8 0 (9 8 : 2 v / v ジクロロメタン / 1 0
% アンモニア性メタノール) .

- N M R : 0 . 0 0 - 0 . 2 0 (m , 2 H) , 0 . 4 0 - 0 . 6 0 (m , 2
H) , 0 . 8 0 - 0 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 5 0 - 2 . 0 0 (m , 5 H)
, 2 . 1 0 - 2 . 2 0 (m , 1 H) , 2 . 3 0 - 2 . 4 0 (m , 2 H) ,
2 . 6 0 - 2 . 8 0 (m , 2 H) , 3 . 8 0 - 3 . 9 0 (m , 1 H) , 5 .
6 0 - 5 . 7 0 (m , 1 H)

, 6 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 3 0 (m , 5 H) .

塩酸塩 : m p 1 2 9 ° C (エチルエーテル / イソプロパノール) .

- 元素分析 (C, H, Cl, N) : % C, H, Cl, N 合致。

- IR (KBr) : 2900, 2480, 1440, 1180, 1060, 940, 800, 700, 500 cm^{-1} 。

実施例 2 L : E-2-(p-フルオロシンナミル)-1-シクロプロピルメチルピロリジン (式 I ; Ar = p-フルオロフェニル, m = 1, n = 1, R = シクロプロピル)

E-2-(p-フルオロシンナミル)ピロリジン (調製例 2 L) から実施例 1 . 1 に記載したように標記化合物を調製する。

- 段階 a) E-2-(p-フルオロシンナミル)-1-シクロプロパンカルボニルピロリジン (式 II ; Ar = p-フルオロフェニル, m = 1, n = 2, R = シクロプロピル)。収率 100%。

- TLC : Rf = 0.40 - 0.55 (95 : 5 v / v

ジクロロメタン / アセトン)。

- 段階 b) E-2-(p-フルオロシンナミル)-1-シクロプロピルメチルピロリジン。収率 84%。

- TLC : Rf = 0.75 - 0.95 (90 : 10 v / v) ジクロロメタン / 10% アンモニア性 MeOH。

- NMR : 0.10 - 0.20 (m, 2H), 0.40 - 0.60 (m, 2H), 0.90 - 1.00 (m, 1H), 1.50 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 3.30 - 3.40 (m, 1H), 6.00 - 6.20 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 7.20 - 7.30 (m, 2H)。

- IR (NaCl) : 2950, 2850, 1600, 1500, 1220, 1160, 980, 840 cm^{-1} 。

塩酸塩 : 塩酸塩は非常に吸湿性である。

- 元素分析 (C, H, Cl, F, N) : % C, H, F, N 合致。

薬理試験

σ 受容体の特異的標識リガンドである (+) [^3H] SKF 10, 047 の存在下で *in vitro* 固定又は結合実験を実施すると、本発明の化合物 (I) とその塩は σ 受容体と相互作用し得ることが明らかである。フェニルシクリジンの受容体 (PCP 受容体) の特異的リガンドである [^3H] TCP の存在下で PCP 受容体と結合させ、本発明の化合物がこれらの受容体と望ましくない相互作用を生じる可能性を試験した。

更に、本発明の化合物 (I) はシステアミンの投与により誘発した十二指腸潰瘍を抑制することができ、好ましいことにはイグメシン塩酸塩 (提案 INN) 即ちヨーロッパ特許第 3 6 2 0 0 1 号の好適化合物である (+) - N - (シクロプロピルメチル) - 1 - エチル - N - メチル - 1, 4 - ジフェニルブト - 3 - エン - 1 - イルアミン塩酸塩よりも有効であることが判明した。

また、本発明の化合物が細菌内毒素であるサルモネラリポ多糖により実験的に誘発した下痢に対して防御を与えることもマウスで立証された。

in vitro 試験

L a r g e n t , B . L . らにより J . P h a r m a c

o l . E x p . T h e r . , 1 9 8 6 , v o l . 2 3 8 , p . 7 3 9 - 7 4 8 に記載されている方法に従ってそれぞれリガンド (+) [^3H] SKF 10, 047 及び [^3H] TCP を用いて σ 及び PCP 受容体との結合実験を行う。この方法の原理は、試験化合物の親和性と被験受容体の特異的放射性リガンドの親和性を競合させるものである。

この方法は、被験受容体の特異的標識リガンドを予め固定したラット大脳の膜調製物を試験化合物の種々の濃度の溶液中でインキュベートすることからなる。濾過後、溶液の放射能を測定し、この標識リガンドが試験生成物によりどの程度移動したかを調べる。

使用した膜調製物においてその結合部位の 50 % から三重水素化リガンドを移動させる濃度である試験化合物の IC_{50} として結果を表す。従って、 IC_{50} が低

いほど、受容体に対する化合物の親和性は高い。得られた値を下表 1 に示す。 σ 受容体に対する親和性をもつことで特に知られるハロペリドール (INN) を参考として示す。

表 1 : in vitro結合試験 : IC_{50} (nM)

受容体	σ	PCP
試験化合物		
実施例 1.1	34.25	> 10,000
実施例 1.4	4.52	> 10,000
実施例 2A.6	34.3	> 10,000
ハロペリドール	8.95	1.268

これらの結果から明らかなように、本発明の化合物 (I) は σ 受容体に対して強い親和性をもち、特に実施例 1.4 の化合物が顕著である。更に、ハロペリドールと比較すると、PCP 受容体に対する本発明の化合物 (I) の親和性はゼロとみなすことができる。

第 2 の実験では、ラット大脳膜で [3H] SKF 10,047 に対する本発明の他の化合物の IC_{50} を測定し、この値をハロペリドールの CI_{50} と比較し、ハロペリドールの IC_{50} と被験化合物の IC_{50} の比として表した。結果を表 2 に示す。

表 2 : ハロペリドールと比較したin vitro σ 結合試験

<u>被験化合物</u>	<u>(ハロペリドールのIC₅₀/実施例のIC₅₀)</u>
実施例 1.3	1.6
実施例 1.5	0.8
実施例 1.6	1.3
実施例 2A.3	1.4
実施例 2A.4	2.3
実施例 2A.5	1.0
実施例 2B.2	1.6
実施例 2G	0.8
実施例 2K	4.3
実施例 2L	1.1

これらの結果、本発明の化合物 (I) は σ 受容体の 1 例である [^3H] S K F 1 0 . 0 4 7 に対してハロペリドールと同等以上の強い親和性をもち、場合によっては 2 ~ 4 倍であることが確認される。

結論として、これらの結果は σ 受容体に対する本発明の化合物の高い親和性を実証するものである。更に、ハロペリドールと異なり、P C P 受容体と競合しないので、この

親和性は顕著な特異性をもつ。

i n v i v o 試験 : システアミンにより誘発した十二指腸潰瘍

システアミンの投与により誘発した十二指腸潰瘍を抑制する能力により、本発明の化合物が胃腸管に及ぼす活性をラットで立証した。具体的には、この試験は R o b e r t A . ら、D i g e s t i o n , 1 9 7 4 , v o l . 1 1 , p . 1 9 9 - 2 1 4 に記載の方法に従い、平均体重 2 0 0 g の雄 S p r a g u e - D a w

l e y ラット群にシステアミン塩酸塩溶液を 4 0 0 m g / k g の薬量で皮下注射することにより実施する。経口投与経路を使用するか腹腔内投与経路を使用するかに依存して潰瘍誘発剤よりもそれぞれ 1 時間又は 3 0 分前に被験化合物を動物に投与する。1 8 時間後にラットを殺し、胃と十二指腸を取り出し、生理的食塩水で濯ぎ、板紙に固定する。胃洞幽門 - 十二指腸領域の潰瘍の存在を試験し、病巣の直交する 2 本の主軸を乗じることによりその表面積を計算し、m m ² で表す。潰瘍表面積を対照群と比較し、スチューデントのテストにより結果の統計分析を行う。腹腔内投与後に得られた結果を表 3 に示し、システアミンにより誘発した潰瘍の 5 0 % を抑制

する化合物の有効薬量 (m g / k g) である E D₅₀ として報告する。比較としてイグメシンも示す。

表 3 : システアミンにより誘発した潰瘍 : i. p. 経路による E D₅₀

試験化合物	E D ₅₀ (m g / k g)
実施例 1. 1	0. 185
実施例 1. 2	< 0. 100
実施例 1. 3	< 0. 100
実施例 1. 4	0. 137
実施例 2A. 1	0. 100
実施例 2A. 2	< 0. 100
実施例 2A. 6	< 0. 100
イグメシン	5. 950

本発明の化合物は比較した従来技術の化合物の約 3 0 ~ 6 0 倍の活性をもつことが明らかである。

サルモネラリボ多糖により誘発した下痢

C i a n c i o M . J . ら , G a s t r o e n t e r o l o g y , 1 9 9 2
 , v o l . 1 0 3 , p . 1 4 3 7 - 1 4 4 3 から着想を得たプロトコルに従い、
S a l m o n

e l l a e n t e r i t i d i s のリボ多糖 (L P S) により誘発した分泌性
下痢のモデルで本発明の化合物の活性を試験した。体重 2 0 ~ 2 5 g の雄 d B A
マウスを底に金網を張った独立した檻に入れ、試験化合物を 1 時間経口投与し
、これと並行して 1 5 m g / k g の薬量で S . e n t e r i t i d i s の L P S
(S i g m a リファレンス L 6 7 6 1) を静脈内注射する。各檻の下に予め計量
した濾紙を敷き、2 時間の間に排泄された糞を計量する。L P S により誘発され
た糞の増加を 5 0 % 低下させる薬量である E D₅₀ を計算し、内毒素を単独投与し
た対照群と比較する。

このモデルで試験した本発明の化合物 (I) は特に有利な活性を示し、E D₅₀
は一般に 1 0 0 μ g / k g 未満であった。

これらの結果は、毒性、ウイルス性を含む感染性、炎症性、抗生物質投与後な
ど種々の病因の分泌性下痢及び粘膜の器質的損傷に伴う下痢の症状治療に本発明
の化合物を利用可能なことを示す。

ラットに経口投与後に本発明の化合物の急性毒性を試験した。この結果に基づ
き、実験条件下の動物の 5 0 % の致

死量である L D₅₀ の近似値を決定した。生理的活性薬量の 1 0 0 倍を超える薬量
でもこの毒性は極めて低いことが判明した。

製 剤

本発明の化合物は上述のように薬理的性質と低毒性とを兼備するため、i) 神
経障害、特に精神病状態、抑鬱状態、記憶及び行動障害、ストレス、不安、並び
に i i) 例えば或る形態の胃十二指腸潰瘍又は特に分泌性の下痢などの胃腸管疾
患の予防又は治療用医薬として有用であると考えられる。

一般に、薬量は治療する疾患の種類及び重度に応じて生成物 0 . 1 ~ 1 0 0 0
m g 、より特定のには 1 ~ 5 0 0 m g である。これらの 1 日薬量を数回に分けて

投与してもよい。一般に、化合物 5 m g ~ 2 5 0 m g の 1 日薬量を 2 ~ 4 回に分けて投与すると、満足な治療結果が得られる。

本発明の化合物を施療患者に投与する際には、治療しようとする疾患に適した医薬剤形で投与する。

医薬製剤の非限定的な例は症例に応じて錠剤、糖衣錠、カプセル、散剤、溶液、懸濁液、ゲル又は座薬である。これらの種々の医薬剤形は、医薬実務で慣用の方法により塩

基又はその塩の形態の生成物から製造される。

一般に、固体種の医薬剤形では、活性成分は最終剤形の合計の 2 ~ 5 0 重量%に相当し、賦形剤が 9 8 ~ 5 0 重量%を占める。液体剤形又は液体とみなされる剤形では、活性成分の量は最終剤形の 0 . 1 ~ 1 0 重量%であり、賦形剤は最終剤形の 9 9 . 9 ~ 9 0 重量%に相当し得る。

例示として、実施例 1 . 4 の化合物を含有する錠剤及び等張溶液の組成例と製造例を説明する。

錠剤

組成：

－ 活性成分（実施例 1 . 4 の化合物）	5 . 0 ~ 2 5 . 0 m g
－ ポリビニルピロリドン	2 0 . 0 m g
－ カルボキシメチル澱粉	8 . 0 m g
－ ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 m g
－ コロイドシリカ	0 . 4 m g
－ ラクトース	合計が 2 0 0 . 0 m g となるに十分な量

製造例：

水性アルコール溶液中の活性成分をラクトースと混合した後、同じく溶液中のポリビニルピロリドンと顆粒化する。粒子を乾燥し、メッシュ 1 m の篩で篩別する。カルボキ

シメチル澱粉をコロイドシリカ、次いで顆粒と混合する。次にステアリン酸マグ

ネシウムと混和した後、1錠当たり200.0mgの割合で圧縮する。

注射用等張溶液

組成：

- | | |
|--------------------------------|------------------|
| － 性物質 (I) (実施例 1 . 4 の塩酸塩) | 10.0mg |
| － 塩化ナトリウム | 9.0mg |
| － 蒸留水 | 合計が1.0mlとなるに十分な量 |

製造例：

等張溶液を適当な容量のアンプルに分配し、密閉後に慣用熱手段で滅菌するか又は、溶液を濾過滅菌してアンプルに分配した後に密閉する。これらの全操作は滅菌雰囲気下で行う。

【手続補正書】特許法第 1 8 4 条の 8

【提出日】 1 9 9 5 年 1 1 月 8 日

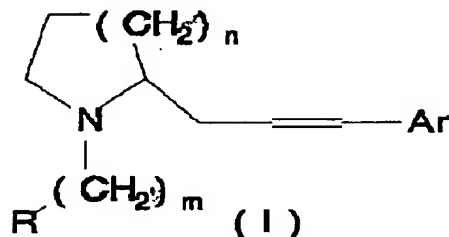
【補正内容】

0 もしくは 1 であり、又は R は C₁ - アルケニル（フェニル）であり、ここで p は 1 であり、A は酸素又は - C H = C H - であり、- (C H₂)_p A (C H₂)_p - 鎖長は 2 ~ 6 原子である] のカルシウムチャンネルアンタゴニスト化合物を記載している。

後者 2 件の出願はカルシウムチャンネルアンタゴニスト化合物を目的とし、その用途が本発明の化合物とは異なる。更に、R、A、Ar、n 及び m の定義から予想されるものに反して、これらの文献に記載されている化合物のうちで本発明の目的である 2 - アルケニルアザシクロアルカン (I) の新規性を妨げるものは皆無である。

発明の概要

本発明は式 (I) :



(式中、Ar は場合によりモノ～トリ置換されたアリール又はヘテロアリールであり、m は 1 又は 2 の値であり、R

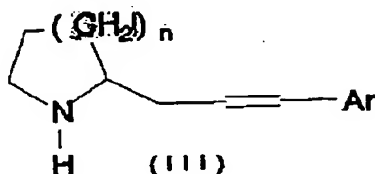
は場合により置換されたフェニル、又は炭素原子数 3 ~ 7 のシクロアルキルであり、n は 1 ~ 3 の値である) の新規 2 - アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体、その異性体、1 個の原子がその放射性同位体の 1 種で置換されたその誘導体、及び医薬的に許容可能な酸を付加した塩に関する。

本発明の化合物は σ 受容体に対して特に有利な *in vitro* 親和性を示し、このことは神経障害及び／又は精神病状態の予防又は治療に有用であることを意味し、*in vivo* では特に胃腸疾患の治療に有用であることを表す薬理活

性を示す。

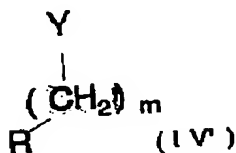
化合物 (I) の酸付加塩に関して、医薬的に許容可能な酸とは、通常薬量で非毒性であることが立証されている無機又は有機酸を意味する。その非限定的な例としては酢酸、ベンゼンスルホン酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、臭化水素酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、リン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸及び塩酸が挙げられ、塩酸が好適である。医薬的に許容可能な塩については J . P h a r m . S c i . , 1 9 7 7 , V o l . 6 6 , p . 1 - 1 9 に記載されている。

別の態様によると、本発明はアザシクロアルカン (III) :



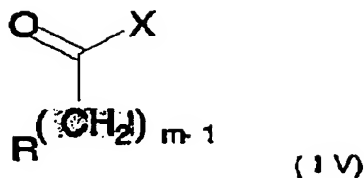
[式中、n 及び Ar は (I) に定義した通りである] から合成経路 1 に従って化合物 (I) を製造する方法に関し、該方法は

— 中間体 (III) をハロゲン化アルキル (IV') :

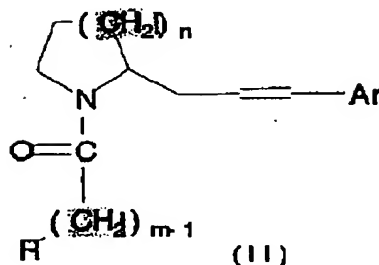


[式中、m 及び R は (I) に定義した通りであり、Y はハロゲン、好ましくは塩素又は臭素である] でアルキル化するか、又は

— 好適手順として、中間体 (III) を反応体 (IV) :



〔式中、 m 及び R は (I) に定義した通りであり、 X は $-\text{OH}$ 又は塩素もしくは臭素などのハロゲンである〕でアシル化し、中間体カルボキサミド誘導体 (II)



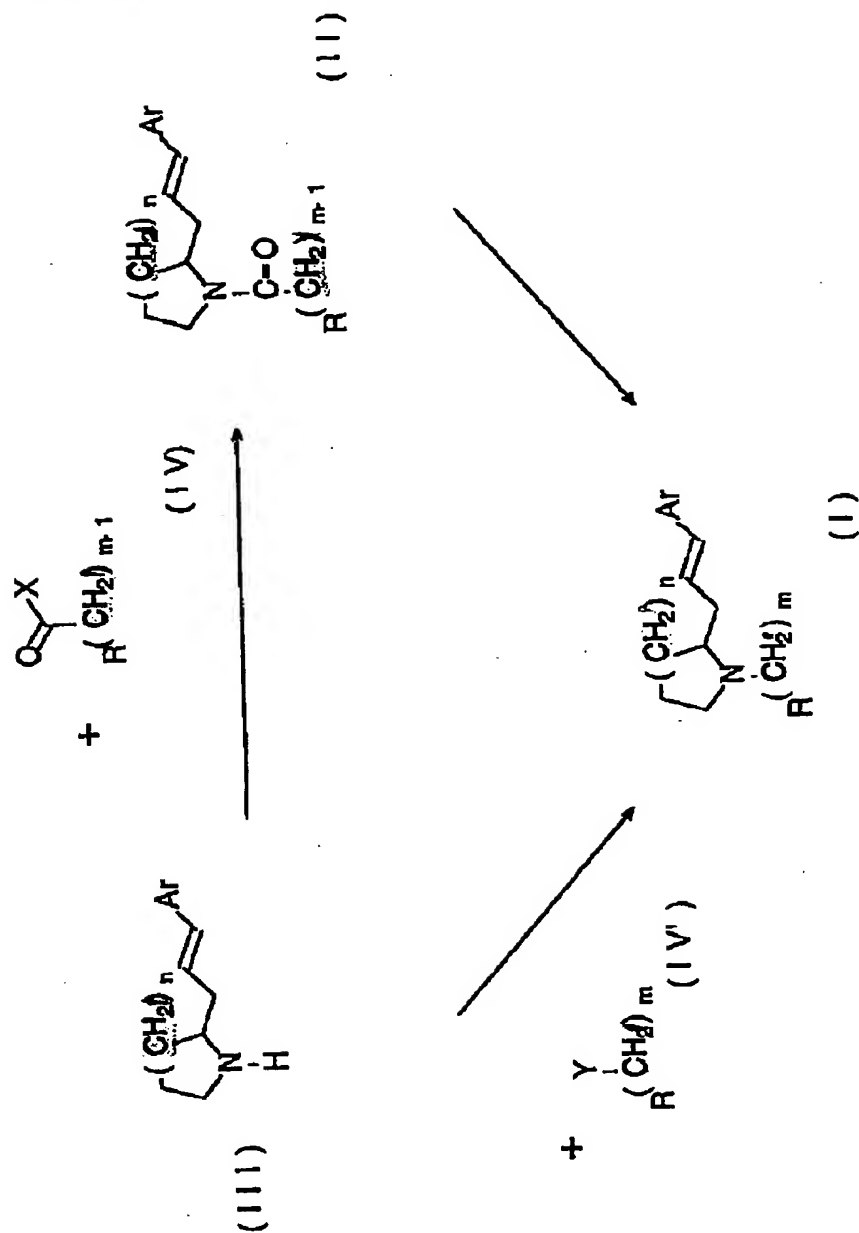
を得、ホウ素又は好ましくはアルミニウムから誘導される

金属水素化物又は有機金属水素化物で還元することからなる。

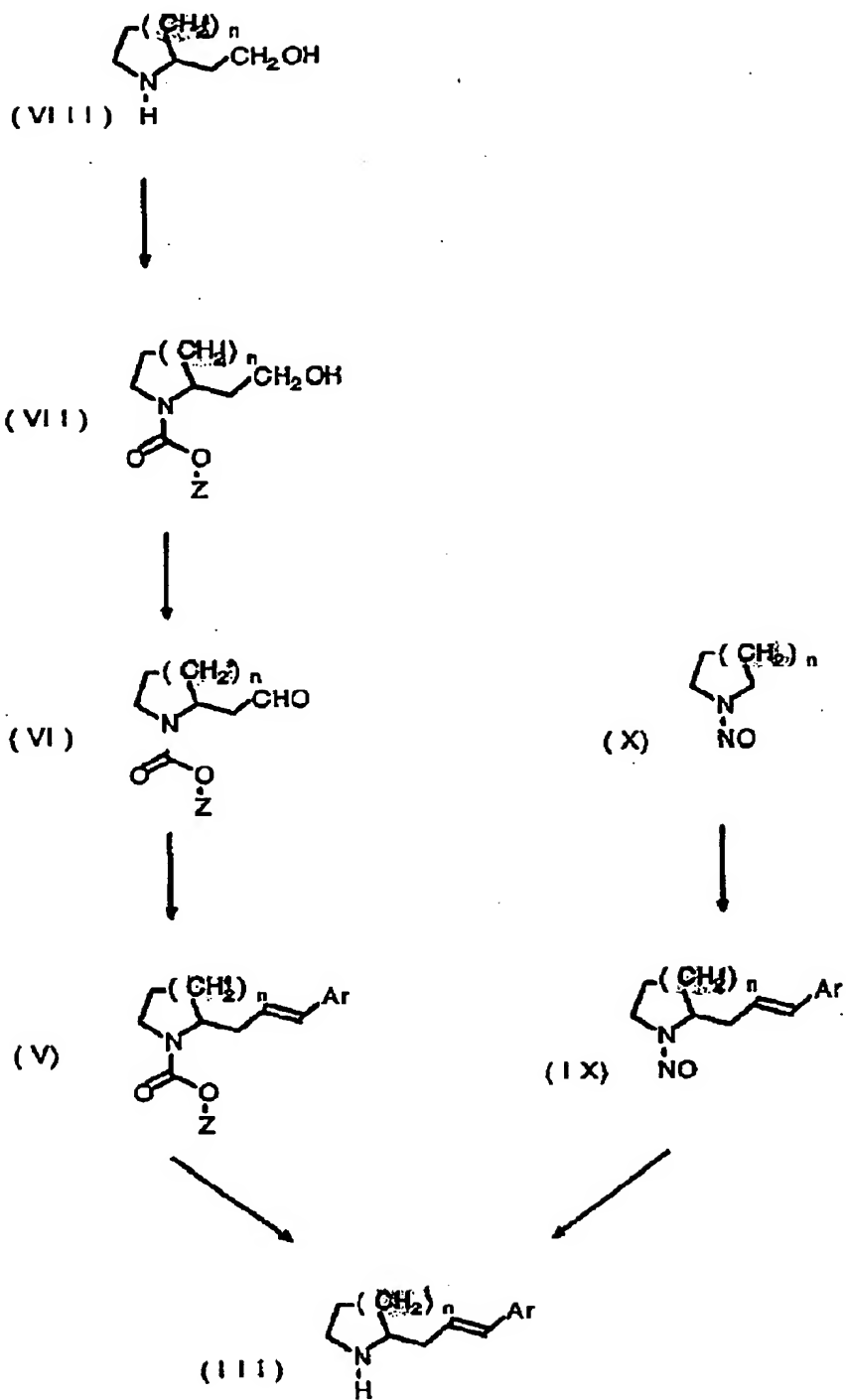
より特定のには、ハロゲン化物 (IV')、好ましくは塩化アルキル又は臭化アルキルで中間体 (III) をアルキル化する方法は、トルエン又はアセトニトリルなどの不活性溶剤中で実施される。場合により、炭酸ナトリウムなどの無機塩基性物質又はトリエチルアミンなどの有機塩基性物質を反応混合物に添加し、反応を助長する。使用する中間体 (III) 1 モルにつきハロゲン化アルキル 0.5 ~ 1.5 モルを使用することができ、反応は選択溶剤 2 ~ 3 l 中で実施される。反応体に依存して 20 ~ 110 °C の温度条件で 1 ~ 24 時間の反応時間後に満足な結果が得られる。

好適製造方法は、第 1 段階で中間体 (III) からカルボキサミド (II) を得た後に、金属水素化物又は有機金属水素化物で還元する方法であり、反応体 (IV) において X が塩素又は臭素などのハロゲンであるとき、トルエン又は好ましくはジクロロメタン中で実施される反応は、1 モルの (III) を含む溶液にトリエチルアミンなどの有機アミン 1.0 ~ 1.5 モルを加えた後、アミンに等モル量の反応体 (IV) を加えることにより実施される。その後、溶液を

反応体の種類に応じて 0 ~ 3 0 ° の 温 度 に 3 ~ 4 8 時 間 維 持 す る。



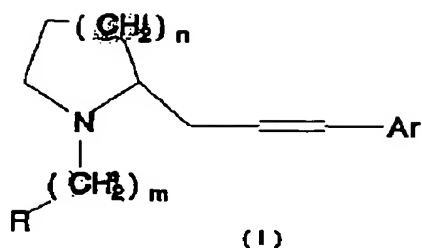
合成経路 1



合成経路 2

請求の範囲

1. σ 受容体のリガンドである式 (I)



(式中、A r は場合によりハロゲン、炭素原子数 1 ～ 4 の炭素鎖を含む低分子量アルキル基、低分子量ハロアルキル基、低分子量アルコキシ基でモノ～トリ置換された、アリール又は、窒素及び／又は硫黄のヘテロ原子をもつヘテロアリールであり、m は 1 又は 2 の値であり、n は 1 ～ 3 の値であり、R はフェニル又は炭素原子数 3 ～ 7 のシクロアルキルである) の 2 - アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体、その異性体、1 原子がその放射性同位体の 1 種で置換されたその誘導体、及び医薬的に許容可能な酸を付加した塩。

2 . A r が場合によりハロゲン、炭素原子数 1 ～ 4 の炭素

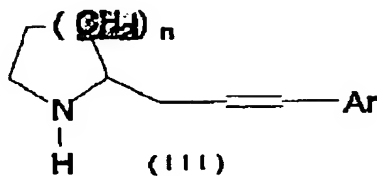
鎖を含む低分子量アルキル基、低分子量ハロアルキル基、低分子量アルコキシ基でモノ～ジ置換された、フェニル基を表すことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

3 . n が 1 又は 2 であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

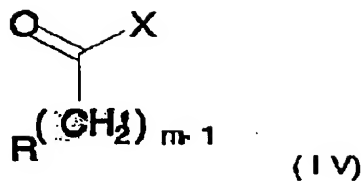
4 . R がシクロプロピル又はシクロブチルであることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

5 . 請求項 1 に記載の 2 - アリールアルケニルアザシクロアルカン (I) の製造方法であって、

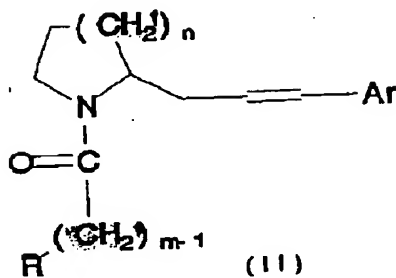
— 中間体アザシクロアルカン (III) :



[式中、n 及び A r は (I) に定義した通りである] を反応体 (IV) :



〔式中、 m 及び R は (I) に定義した通りであり、 X は $-\text{OH}$ 又は塩素もしくは臭素などのハロゲンである〕でアシル化し、中間体カルボキサミド誘導体 (II)



を得る段階と、

一次いで、好ましくはアルミニウムから誘導される金属水素化物又は有機金属水素化物でカルボキサミド (II) を還元する段階を含むことを特徴とする前記方法

6. 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の 2-アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体 (I) を含有することを特徴とする医薬。

7. 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の 2-アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体 (I) を含有することを特徴とする神経障害の予防又は治療用医薬。

8. 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の 2-アリールアルケニルアザシクロアルカン誘導体 (I) を含有することを特徴とする胃腸疾患の予防又は治療用医薬。

[国际调查报告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/FR 94/01439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D211/14 C07D207/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,91 09594 (VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY) 11 July 1991 *Page 95-97: claims 36-37* ---	1-8
A	WO,A,91 06297 (DU PONT DE NEMOURS) 16 May 1991 *Page 87-110: claims* ---	1-8
A	WO,A,92 18127 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 29 October 1992 *Pages 35-47: claims* ---	1-8
A	EP,A,0 445 013 (JOUVEINAL S. A.) 4 September 1991 cited in the application *Document* --- -/--	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 February 1995		Date of mailing of the international search report - 9. 02. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/FR 94/01439

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 362 001 (JOUVEINAL S. A.) 4 April 1990 cited in the application *Document* ---	1-8
A	WO,A,93 15052 (SMITH-KLINE BEECHAM) 5 August 1993 cited in the application *Pages 40-48 : claims* ---	1-8
A	WO,A,92 22527 (SMITH-KLINE BEECHAM) 23 December 1992 cited in the application *Pages 36-42 : claims* ---	1-8
A	WO,A,93 09094 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 13 May 1993 cited in the application *Pages 37-45 : claims* ---	1-8
A	WO,A,91 03243 (DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 21 March 1991 cited in the application *Pages 98-18 : claims* -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No

PCT/FR 94/01439

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9109594	11-07-91	AU-A- 7168491 EP-A- 0507863	24-07-91 14-10-92
WO-A-9106297	16-05-91	AU-B- 655406 EP-A- 0497843 IL-A- 96144 JP-T- 6504980 US-A- 5356906	22-12-94 12-08-92 24-06-94 09-06-94 18-10-94
WO-A-9218127	29-10-92	US-A- 5231099 AU-A- 1916192 EP-A- 0580776 JP-T- 6507401	27-07-93 17-11-92 02-02-94 25-08-94
EP-A-0445013	04-09-91	FR-A- 2658822 AT-T- 106879 AU-B- 633695 AU-A- 7134091 CA-A- 2037114 DE-D- 69102309 DE-T- 69102309 ES-T- 2054452 JP-A- 6016598	30-08-91 15-06-94 04-02-93 29-08-91 27-08-91 14-07-94 15-09-94 01-08-94 25-01-94
EP-A-0362001	04-04-90	FR-A- 2636625 AU-B- 619888 AU-A- 4089989 AU-B- 617518 AU-A- 4090089 CA-A- 1318682 DE-T- 68905283 EP-A,B 0361990 ES-T- 2054059 ES-T- 2054062 JP-A- 3002146 JP-A- 2115148 US-A- 5034419 US-A- 5089639	23-03-90 06-02-92 08-03-90 28-11-91 10-05-90 01-06-93 14-10-93 04-04-90 01-08-94 01-08-94 08-01-91 27-04-90 23-07-91 18-02-92
WO-A-9315052	05-08-93	AU-B- 3364493	01-09-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. No.

PCT/FR 94/01439

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9315052		EP-A- 0629190	21-12-94
WO-A-9222527	23-12-92	AU-A- 1975092	12-01-93
		EP-A- 0589971	06-04-94
		JP-T- 6508353	22-09-94
WO-A-9309094	13-05-93	EP-A- 0610192	17-08-94
WO-A-9103243	21-03-91	US-A- 5109002	28-04-92
		AU-B- 645502	20-01-94
		AU-A- 6354890	08-04-91
		CA-A- 2064219	09-03-91
		EP-A- 0490962	24-06-92
		HU-A- 64746	28-02-94
		JP-T- 5505172	05-08-93
		US-A- 5243048	07-09-93
		US-A- 5296479	22-03-94
		US-A- 5266572	30-11-93

フロントページの続き

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AM, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KR, KZ, LT, LV, MG, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, UA, US, VN

(72) 発明者 ジャコベリ, アンリ

フランス国、エフ-91550・バレー・ピエ
ユー・ポスト、アブニユ・デュ・ジエネラル
ードウーゴール、65

(72) 発明者 ジュニアン, ジャンールイ

フランス国、エフ-92310・セーブル、ア
ブニユ・エフエル、36

(72) 発明者 リビエール, ピエール

フランス国、エフ-75003・バリ、リュ
デ・アルクピュズイエ、9

(72) 発明者 ロマン, フランソワ・ジョゼフ

フランス国、エフ-9440・ビトリー・シユル
ーセーヌ、アレ・ピエール・フレスネ、11